

ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 56, Issue 568

(septembre 2017)

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Concilier maladies chroniques et plaisir alimentaire, c'est possible



Caroline BATTU
Docteur en pharmacie

76 rue Victor Gelu,
83000 Toulon, France

Adresse e-mail :
caroline.battu@orange.fr
(C. Battu).

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Les symptômes de diverses pathologies et les effets secondaires de certaines thérapeutiques handicapent les malades dans leur quotidien alimentaire, rendent difficile une alimentation qualitativement et quantitativement équilibrée et, plus encore, le fait d'y trouver du plaisir. D'autre part, il est fondamental de prendre en considération les conséquences délétères inhérentes à la dénutrition (augmentation de la toxicité des traitements, développement de complications, retard de guérison, interruption des traitements...).

Aux côtés des soins thérapeutiques, les mesures hygiéno-diététiques doivent être considérées comme un soin individualisé complémentaire pour maintenir un bon état de santé, à condition bien entendu qu'elles soient adaptées. Les patients doivent alors être accompagnés. Il est essentiel de les aider à prendre conscience de ce qu'ils mangent, à modifier certaines habitudes alimentaires bien souvent profondément ancrées et à adapter l'alimentation à leurs goûts, aux troubles physiologiques et aux handicaps liés à la maladie. Sans oublier de toujours associer les conseils à la notion de plaisir.

Dans cette période de profondes évolutions de la profession, où les défis sont nombreux à relever, le pharmacien d'officine a l'opportunité de se positionner comme un réel partenaire de santé du malade et de l'équipe qui l'accompagne. Cette approche nécessite des compétences scientifiques, relationnelles, pédagogiques et une motivation indéniable.

Sa proximité, son accessibilité, sa disponibilité et son écoute constituent un soutien privilégié pour le patient, à la fois dans l'amélioration de l'adhésion thérapeutique et dans la promotion du conseil nutritionnel, élément fondamental dans la prise en charge, notamment des maladies chroniques. Les actions individuelles menées au sein de l'officine doivent être intégrées dans un processus multiprofessionnel, dans l'intérêt du patient, pour lui permettre de mieux vivre sa pathologie et pour la meilleure coordination possible dans la continuité de la prise en charge. ►



Rédacteur en chef et président du comité de rédaction

Jacques Buxeraud, Professeur des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
jacques.buxeraud@unilim.fr

Rédacteur en chef adjoint

Sébastien Faure, Professeur des Universités, Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, 49045 Angers, France

Comité de rédaction

- Caroline Battu, Pharmacien, 83000 Toulon, France
- Vice-président chargé de la communication de l'Association nationale des étudiants en pharmacie de France, 75008 Paris, France
- Françoise Couic-Marinier, Docteur en Pharmacie, 87350 Panazol, France
- Catherine Leyrissoix, Pharmacien, 56601 Lanester, France
- Yves Michiels, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences associé, Faculté de Pharmacie, 21079 Dijon, France
- François Pillon, Pharmacologue, 21000 Dijon, France

- Jérôme Sicard, Docteur en pharmacie, 51000 Châlons-en-Champagne, France
- Vincent Reyt, Docteur en pharmacie, 87410 Le Palais sur Vienne

Comité scientifique

- François-André Allaert, Professeur, Chaire d'évaluation des allégations de Santé & Cen Nutriment, 21000 Dijon, France
- Francis Comby, Maître de conférences des Universités, Chimie thérapeutique, Faculté de Pharmacie, 87025 Limoges, France
- Marianne Le Reste, Docteur en Pharmacie, Conseiller scientifique en odontologie, 75002 Paris, France
- Annelise Lobstein, Professeur des universités, Laboratoire de pharmacognosie et biologie végétale, Faculté de pharmacie de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
- Jean-Michel Mrozovski, Président du Comité de valorisation de l'acte officinal (CVAO), 94200 Ivry-sur-Seine, France
- Brigitte Vennat, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université d'Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France
- Jean-Jacques Zambrowski, Docteur en médecine, Professeur associé, Université René Descartes-Paris V, Consultant en stratégies et économie de la santé, 75006 Paris, France

Président et directeur
de la publication
Daniel Rodriguez

Directrice des revues
professionnelles
Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef
Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction
Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction
Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction
Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale
Sophie Levert [54 58]
> s.levert@elsevier.com

Publicité
Nicolas Zarjevski [51 38]
> n.zarjevski@elsevier.com

Partenariats
Claire Ebersold [51 14]
> c.ebersold@elsevier.com
Benoît Sibaud [51 37]
> b.sibaud@elsevier.com
Noëlle Croisat [51 10]
> n.croisat@elsevier.com

Coordination trafic publicité
Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com

Petites annonces
Nathalie Gérard [51 32]
> n.gerard@elsevier.com

Responsable marketing
Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements
Tél. : 01 71 16 55 99
> www.em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse,
prière de joindre l'étiquette
d'expédition.

Actualités pharmaceutiques
(10 n°/an + 4 carnets de formation)

- Abonnements individuels
Particuliers : 246 €
- Étudiants (sur justificatif) : 114 €
- Abonnements institutionnels
France : 318 € / UE + Suisse : 404 €
Reste du monde : 404 €
- Prix de vente au numéro : 35 €

Imprimé par : Jouve
53101 Mayenne.

Commission paritaire :
n° 0122 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur n'est pas requise pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont

disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Œuvres dérivées

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions ou entreprises. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page www.elsevier.com/permissions. Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse permissionsfrance@elsevier.com

Droits réservés des auteurs

Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'informations sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Avertissement

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Indexation

Revue indexée sur LiSSa, Science Direct, Scopus

Entretien avec Michèle Lenoir-Salfati

La qualité des programmes, un engagement majeur pour l'ANDPC

La loi de modernisation du système de santé publiée le 27 janvier 2016 a donné naissance à l'Agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC), en remplacement de l'Organisme gestionnaire du développement professionnel continu. Michèle Lenoir-Salfati, directrice générale de l'ANDPC, nous dévoile les changements intervenus, tant dans l'organisation des instances que dans la pratique du DPC pour les pharmaciens d'officine.

Actualités pharmaceutiques :
En 2016, et au-delà de la sémantique, quels principaux changements sont intervenus au niveau de l'Agence nationale du développement professionnel continu (ANDPC) issu de l'Organisme gestionnaire du développement professionnel continu (OGDPC) ?

Michèle Lenoir-Salfati :
L'ANDPC s'appuie, pour l'ensemble de ses missions, sur des instances largement représentatives, parties prenantes au dispositif. Ce sont plus de 350 professionnels et acteurs de santé qui composent son réseau d'experts scientifiques et ses instances de gestion. Les commissions scientifiques indépendantes (CSI), au nombre de huit (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, biologistes, médecins médicaux, paramédicaux et une CSI interprofessionnelle), préexistaient à la réforme mais elles n'évaluaient initialement que les organismes et un programme type dit "vitrine", ce qui laissait de côté de nombreuses formations dont la qualité pédagogique laissait à désirer. Composées de professionnels experts, les CSI évaluent désormais les actions et programmes déposés par les organismes sur la base de critères scientifiques et pédagogiques communs aux huit commissions et validés par le Haut Conseil du DPC (HCDPC).

La CSI des pharmaciens est présidée par Gilles Aulagner. L'Agence compte également un conseil de gestion, qui a notamment pour mission de répartir le budget dévolu au financement du DPC entre les professions éligibles et les sections en charge de l'enveloppe destinée à chacune d'elles. En clair, ce sont ces sections qui fixent les règles de détermination des forfaits et assurent la régulation de l'enveloppe de chaque profession en lien avec les services de l'ANDPC. Elles sont dorénavant composées des seuls représentants des professionnels, qui gèrent donc comme ils l'entendent les fonds du DPC qui leur sont alloués chaque année, ce qui constitue un changement majeur. La section professionnelle des pharmaciens est présidée par Philippe Denry. Enfin, une nouvelle instance, le comité d'éthique, composé de personnalités indépendantes, est en charge des travaux et de la réflexion destinés à prévenir et gérer les potentiels conflits d'intérêts des personnels et membres des instances de l'Agence. Le président de ce comité est Édouard Couty.

AP : Est-il possible d'affirmer que chaque formation déposée sur le site mondpc.fr est sérieuse et de bonne qualité ?

MLS : À ce jour, clairement non. La nouvelle réglementation date de juillet 2016 [1] et la structure

est encore jeune. À mon arrivée, j'ai trouvé 30 000 programmes non évalués déposés sur son site [2], toutes professions confondues, dont de nombreux n'offraient aucune garantie de qualité pédagogique et scientifique. C'est en revanche un travail auquel l'Agence est résolument engagée avec ses instances. Plusieurs niveaux d'évaluation sont mis en place et se déploient actuellement.

Tout d'abord, l'ANDPC est en cours de réenregistrement de l'ensemble des organismes sur la base de critères publiés par arrêté et permettant de mesurer leur capacité à être acteurs du DPC, avec notamment un regard porté sur l'étayage scientifique des actions, la qualité des concepteurs et des formateurs, et leur indépendance vis-à-vis de l'industrie du médicament et des produits de santé [3]. Ensuite, l'ensemble des actions déposées par les organismes fait l'objet d'un contrôle avant publication sur le site et ouverture à l'inscription des professionnels : les services de l'Agence contrôlent leur adéquation aux orientations prioritaires de DPC, comme aux dispositions réglementaires régissant l'exercice des différentes professions dans le Code de la santé publique. Nous excluons également les actions portant sur des pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique non évaluées (taï chi, qi gong, aromathérapie...)



© ANDPC

et qui ne fournissent aujourd'hui aucune preuve du service médical rendu.

Les CSI ont, par ailleurs, débuté leur travail d'évaluation scientifique et pédagogique depuis le début de l'année avec quatre niveaux d'évaluation : favorable, défavorable, mais aussi favorable avec recommandations – car il est important pour elles de pouvoir accompagner les organismes dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de leur offre –, et défavorable avec réserve dès lors que l'action propose des contenus déontologiquement problématiques ou laissant entrevoir de potentielles dérives sectaires. Aujourd'hui, les CSI rendent un avis défavorable dans environ la moitié des cas.

Enfin, nous sommes en train de travailler, dans le cadre du HCDPC, à une procédure de signalement, par les participants ou toute autre personne en ayant connaissance, de tout dysfonctionnement affectant la réalisation d'une action de DPC.

La garantie de la qualité sera progressive mais tous les acteurs de l'Agence partagent cet objectif. Il faudra réaliser un premier bilan d'étape à la fin de l'année. C'est un travail au long cours qui est engagé.

AP : Comprenez-vous que certains puissent considérer que le passage d'une obligation de formation annuelle à triennale est un mauvais signal adressé aux professionnels ?

MLS : Tout d'abord, je voudrais rappeler que le DPC, ce n'est pas toute la formation professionnelle. Je crois, au contraire, que cette modification a permis de renouer avec le sens originel du dispositif tel que le proposait le rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (Igas) de 2008 [4], c'est-à-dire un parcours pluriannuel d'actualisation des connaissances, d'évaluation de pratiques et de gestion des risques, réclamé par les professionnels de santé eux-mêmes. La première réglementation en vigueur a, sur ce point, opéré un triple glissement :

- de la notion de parcours de DPC incluant plusieurs types d'actions concourant au maintien des compétences à la notion de programme de DPC ;
- d'un parcours pluriannuel à une obligation annuelle ;
- d'un dispositif centré sur le soin, la prise en charge et le cœur de métier à un dispositif visant à embrasser tout le champ de la formation professionnelle.

Le DPC a été redéfini comme une démarche globale, comprenant des actions de formation continue, d'évaluation des pratiques et de gestion des risques qui peuvent être soit réalisées distinctement, soit couplées au sein de programmes dits "intégrés". Il constitue une obligation triennale pour les professionnels de santé qui doivent rendre compte tous les trois ans, via un outil de traçabilité adapté, de leur engagement dans la démarche. Il porte sur le cœur de métier : le processus de prise en charge, dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la

sécurité des soins. Son contenu, scientifique, est validé. Enfin, il s'inscrit dans des priorités pluri-annuelles par profession et/ou discipline, des priorités nationales de santé ou des priorités fixées dans le cadre du dialogue conventionnel.

AP : De quelle façon l'ANDPC est-elle financée ?

MLS : L'ANDPC est financée par l'Assurance maladie selon un montant arrêté pour quatre ans dans le cadre de la Convention d'objectifs et de gestion entre l'État et l'Assurance maladie. Jusqu'à la fin de l'année 2017, la dotation est fixée à 182 M€ et 170 M€ sont affectés au financement du DPC. Dans ce cadre, l'enveloppe attribuée en conseil de gestion au DPC des pharmaciens est de 14,3 M€.

AP : Comment les pharmaciens sont-ils indemnisés ?

MLS : Le budget alloué est nécessairement contraint et, pour répondre à la dynamique importante autour du DPC, les sections professionnelles ont travaillé avec efficacité sur les principes de détermination des forfaits. L'unité de valorisation d'une action est exprimée en heures et non plus en demi-journées. Des plafonds et des montants ont été déterminés, par profession, professionnel et format d'action.

Chaque pharmacien peut ainsi prétendre à 14 heures de DPC pris en charge par l'Agence chaque année dont 7 heures maximum de DPC non-présentiel. Il peut réaliser, en plus, une action PAERPA (personnes âgées en risque de perte d'autonomie) ou maîtrise de stage. La section professionnelle a valorisé chaque heure au tarif de 57,14 € pour les organismes et 47,14 € pour les professionnels.

AP : Prévoyez-vous des liens avec les organismes paritaires collecteurs agréés (Opca) ?

MLS : Ces liens existent déjà et les rencontres témoignent d'objectifs partagés. L'Agence a signé une convention avec Actaliens et participe au financement des médecins des établissements qui adhèrent à l'Opca, comme le prévoit la réglementation. Nous avons rencontré également le FIF-PL pour travailler à la coordination de nos actions, notamment autour du repérage des doubles prises en charge financières permettant de sécuriser la gestion des fonds des deux structures. Il serait par ailleurs important de pouvoir travailler sur une complémentarité de prise en charge FIF-PL/ANDPC quand les thèmes s'y prêtent, au bénéfice des professionnels.

AP : De quelles données disposez-vous pour évaluer le bénéfice du DPC au niveau des pratiques professionnelles ?

MLS : D'aucune donnée exploitée à ce jour. L'évaluation de l'impact du DPC est une des missions confiées au HCDPC qui commencera ce travail d'ici la fin de l'année. Il lui appartiendra, avec l'appui de l'Agence, de déterminer une méthodologie ainsi que le champ et les objets de cette évaluation. Il serait illusoire de penser qu'il est possible d'évaluer cet impact sur toutes les pratiques, mais il sera important de l'analyser sur les plus porteuses pour l'amélioration du système de santé. S'agissant des pharmaciens, il appartiendra à la profession de déterminer les champs pertinents.

AP : Quel avenir promettez-vous à la formation des professionnels de santé ?

MLS : La formation des professionnels de santé ne se limite

pas au DPC. Elle fait intervenir de nombreux acteurs : professionnels, employeurs, Opca et fonds de formation. C'est ce lien qu'il appartient de développer pour construire, avec l'ensemble des acteurs, l'avenir de la formation continue. Pour ma part, je suis convaincue qu'il faut accompagner les changements et les mutations professionnelles majeures qui s'annoncent, notamment à travers la transformation en cours des professions et de leur organisation dans la prise en charge des populations, ainsi que les enjeux conventionnels et territoriaux, en mobilisant les ressources pertinentes au niveau national, régional et territorial. Il s'agira donc de favoriser des actions ayant une véritable valeur ajoutée démontrable (mesures d'impacts, indicateurs). Vaste champ de réflexion pour le HCDPC !

Propos recueillis par
Sébastien FAURE
sebastien.faure@univ-angers.fr

Références

- [1] Décret n° 2016-942 du 8 juillet 2016 relatif à l'organisation du développement professionnel continu des professionnels de santé. Journal Officiel de la République française du 10 juillet 2016.
- [2] Agence nationale du développement professionnel continu. www.agencedpc.fr
- [3] Arrêté du 14 septembre 2016 relatif aux critères d'enregistrement des organismes ou structures qui souhaitent présenter des actions de développement professionnel continu auprès de l'Agence nationale du développement professionnel continu et à la composition du dossier de présentation des actions. Journal Officiel de la République française du 21 septembre 2016.
- [4] Bras PL, Duhamel G. Formation médicale continue et évaluation des pratiques professionnelles des médecins. Paris: Igas; 2008. www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/084000751.pdf

Panorama

Démographie, un renouvellement assuré

Le panorama annuel des pharmaciens, publié par l'Ordre national des pharmaciens (ONP), fait état de 74 441 pharmaciens inscrits en 2016, chiffre stable par rapport à 2015. Leur âge moyen est de 46,7 ans (+0,1 par rapport à 2015), ce qui traduit une inversion, observée depuis quelques années, de la courbe du vieillissement de la population pharmaceutique.

Chiffres clés

- 22 259 officines en France.
- 26 840 pharmaciens titulaires (-1 %) + 706 en outre-mer.
- 27 886 pharmaciens adjoints (-0,2 %) + 644 en outre-mer.
- 9 461 sociétés d'exercice libéral (SEL) : x 4,6 en dix ans.
- 1 282 sociétés de participations financières de professions libérales (SPFPL) : x 9 en trois ans.

Les départs en retraite, à 64 ans en moyenne, sont compensés par une installation plus précoce. La moyenne d'âge des inscrits à l'Ordre s'établit à 33 ans, ce qui est nouveau. La section la plus jeune est la section B (industrie), avec une moyenne inférieure à 42 ans, contre moins de 45 ans pour la distribution en gros et les établissements de santé, 50,3 ans pour l'officine et 49,6 ans pour les biologistes.

Le maillage officinal garantit un réseau de proximité sur tout le territoire. Avec en moyenne 33 officines pour 100 000 habitants, quatre personnes sur cinq disposent d'une pharmacie dans leur commune de résidence et 97 % de la population métropolitaine vit à moins de dix minutes en voiture d'une officine, ce qui est capital

pour Jean-Pierre Paccioni : « Le pharmacien est accessible et l'officine reste la porte d'entrée dans le système de santé. » Il en va de même pour la biologie, puisqu'en moyenne, un laboratoire se trouve à moins de 30 minutes de son domicile. Dernier élément, le regroupement des structures s'amplifie : les professionnels expriment le souhait de s'associer, pour concilier vie professionnelle et vie personnelle, mais aussi pour



© katty2016/stock.adobe.com

diminuer le risque financier en le mutualisant. ▶

Alain NOËL

Santé de proximité

La qualité, l'avenir de l'officine

Aujourd'hui, 2 260 officines (11 %) sont engagées dans une démarche de qualité. C'est relativement peu, mais le chiffre est en progression. Parallèlement à la remise des certifications ISO 9001 par le Bureau Veritas, l'association Pharma Système Qualité (PHSQ) a organisé, le 4 mai dernier à Paris, un colloque intitulé « La qualité en officine : un levier pour relever le défi de la désertification médicale ? ».

Selon PHSQ, la qualité pourrait se révéler la meilleure réponse au problème de désertification, en facilitant l'évolution du métier pharmaceutique. L'association s'est donnée comme mission « d'accompagner l'officinal pour améliorer la sécurité du patient et l'efficacité ». Dans le même temps, le référentiel qualité aide à « dégager du temps pour l'exercice des nouvelles missions ». Même si la désertification médicale n'impacte pas tout le territoire, elle existe, et « il faut réfléchir à une nouvelle organisation du système de santé » pour améliorer la prise en charge des patients, notamment chroniques. La coopération entre les

différents professionnels de santé devient de plus en plus nécessaire, ainsi que les délégations de tâches. Les maisons de santé pluri-professionnelles paraissent être une solution efficace, tout comme la télémédecine, pour les territoires où la présence médicale est en recul, de même que là où le temps médical pose question : le patient qui doit attendre plusieurs semaines un rendez-vous avec un spécialiste peut, via une cabine de télémédecine installée dans un espace de confidentialité à l'officine, l'obtenir plus rapidement si le diagnostic l'exige.

L'objectif de la poursuite de l'amélioration de la qualité et du recours aux technologies modernes de communication (numérique, réseaux) est de permettre à la pharmacie de demain d'être « le premier lieu de santé de proximité ». Mais cette mutation, souligne Hélène Marvillet, présidente de PHSQ, « reste suspendue à une évolution rapide et significative tant du cadre réglementaire que de l'organisation des soins dans les territoires ». ▶

Alain NOËL

Institution ordinale

Carine Wolf-Thal, élue à la tête de l'Ordre

Carine Wolf-Thal a été élue à la tête de l'Ordre national des pharmaciens (ONP) par les membres du Conseil national dans le cadre d'élections partielles. Elle occupera ce poste pendant une année, le temps qu'il restait à Isabelle Adenot, ancienne présidente partie rejoindre la Haute Autorité de santé (HAS) pour clore son mandat. Son projet « se fonde sur deux lignes directrices : un Ordre portant une vision de l'évolution de l'exercice en phase avec son temps, et un Ordre exemplaire dans l'accomplissement de ses missions, au fonctionnement optimisé ».

Titulaire d'une pharmacie située à Rouen (76), Carine Wolf-Thal a présidé le Conseil régional de






© ONP

l'Ordre de Haute Normandie entre 2012 et 2015, et a été élue membre du Conseil national en 2015. ▶

Élisa DERRIEN

Vu, lu, entendu

De nouveaux pictogrammes

| | | |
|---|---|---|
|  XXX + GROSSESSE = DANGER |  XXXXX + GROSSESSE = DANGER |  XXX + GROSSESSE = INTERDIT |
| Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence thérapeutique | Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements | Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées] |

Un nouvel arrêté relatif à « l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits » a été publié [1]. Il annonce la création de trois pictogrammes destinés à mettre en garde les femmes enceintes contre les médicaments ou produits dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) mentionne un effet tératogène ou fœtotoxique. Le niveau de risques le plus faible y est notifié par la mention « nom de spécialité + grossesse = danger », ce qui signifie que le médicament ne peut être administré qu'en l'absence d'alternative thérapeutique ou en cas d'échec des autres traitements. Le risque le plus élevé est, pour sa part, signalé par la mention « nom de spécialité + grossesse

= interdit ». Sont également précisées, sur ces pictogrammes, les personnes concernées par ces recommandations : les adolescentes ou les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, la femme enceinte ou la femme enceinte à compter d'un mois déterminé de la grossesse. Suite à l'affaire Depakine®, ces pictogrammes visent à améliorer la sécurité d'emploi des médicaments et l'information apportées aux patientes, tout en facilitant la dispensation à l'officine. ▶

Vincent REYT

Référence

[1] Arrêté du 5 mai 2017 relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits. Journal Officiel de la République française du 11 mai 2017.

Open data

Les données de prescriptions hospitalières de médicaments délivrées en ville disponibles



Dix pour cent des médicaments délivrés en ville sont prescrits à l'hôpital. Il s'agit de médicaments innovants ou destinés à des patients atteints de pathologies sévères. Leur coût est parfois élevé, comme dans le cas de la spécialité Sovaldi® indiquée dans l'hépatite C, puisqu'ils représentent 30 % des montants remboursés.

« Une meilleure connaissance de ces prescriptions par l'ensemble des acteurs » est capitale « aussi bien en termes de santé publique qu'en terme financier » pour l'Assurance maladie qui a

annoncé qu'une base de données issues du Système national inter-régimes d'assurance maladie (Sniiram) consacrée aux prescriptions

hospitalières de médicaments délivrées en ville de 2014 à 2016 est passée en open data¹.

Cette base, qui sera mise à jour annuellement, renseigne sur ces délivrances pour chaque établissement référencé sur le territoire national. Des analyses comparatives, région par région, sont également possibles. ▶

E.D.

Note

¹ Disponible sur le site data.gouv.fr et le portail open data de l'Assurance maladie (<http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr>).

Équipe

L'adjoint, un pharmacien impliqué dans les nouvelles missions

La première Journée des pharmaciens adjoints a été organisée le 12 juin dernier à Paris. Jérôme Parésys-Barbier, président de la section D, a rappelé qu'un adjoint peut entrer au capital des holdings de pharmacies et de la société d'exercice libéral (SEL) qui l'emploie. Il peut aussi « développer de nouvelles missions à l'officine : entretiens pharmaceutiques, conciliation médicamenteuse, réalisation de Trod [tests rapides d'orientation diagnostique]. Il peut devenir pharmacien correspondant de soins, s'engager dans la pharmacie en ligne... ». Pour Renaud

Nadjahi, président de l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) Pharmaciens Île-de-France, « cadre dans l'entreprise, [il] doit se montrer et être responsable ». Enfin, juriste spécialisé en droit médical, Jean Vilanova a souligné qu'il partage avec son titulaire compétence, expertise et souci du patient. Dans une indépendance professionnelle « entière », tous deux collaborent à la bonne marche de l'officine, ainsi qu'à « la protection de la santé publique et du patient ». L'adjoint est, par ailleurs, un formateur et un encadrant pour l'équipe.

Dans le cadre de cette journée, les résultats de l'étude Avenir Pharmacie, menée par Satsipharma, sont venus réaffirmer que les nouvelles missions répondent aux attentes. Deux tiers des patients chroniques seraient « preneurs » d'un entretien de 15 minutes après une hospitalisation. Un certain nombre d'adjoints ont déjà mis en place ce type d'actions, comme en ont témoigné trois consœurs, investies respectivement dans la promotion de l'allaitement maternel, le dépistage du diabète et le contrôle de l'asthme. Ces dernières ont

évoqué un engagement très positif qui « valorise leur diplôme de pharmacien » et permet de « tisser une autre relation avec les patients ».

Jérôme Parésys-Barbier a souligné l'importance de l'appui des URPS vis-à-vis de ces initiatives, qui en sont « encore plus crédibilisées auprès des différentes parties prenantes ». L'URPS Île-de-France a d'ailleurs annoncé une prochaine expérimentation sur l'allaitement et une reconduite de l'opération diabète. ▶

Alain NOËL

Phytopharmacovigilance

Un nouveau site de déclaration des effets indésirables



© AdobeStock/Dusan Kostic

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a mis en place un site afin de faciliter la déclaration des effets indésirables liés à l'emploi de produits phytopharmaceutiques [1]. Cette mission lui avait été confiée par la loi d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt du 13 octobre 2014 [2]. Les professionnels exerçant une activité requérant l'utilisation des produits phytopharmaceutiques

ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable *via* ce dispositif. Les autres utilisateurs de produits phytopharmaceutiques peuvent y signaler un effet indésirable ou le faire *via* le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère des Affaires sociales et de la Santé s'il s'agit d'un effet indésirable sur la santé humaine [3].

E.D.

Références

- [1] www.anses.fr
- [2] Loi n° 2014-1170 du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture, l'alimentation et la forêt. Journal Officiel de la République française du 14 octobre 2014.
- [3] <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

Iatrogénie

Prévenir le risque immuno-allergique avec les AVK

Lors d'une initiation de traitement par antivitamine K (AVK), les professionnels de santé sont invités par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) à privilégier la prescription de spécialités de la famille des coumariniques (warfarine et acénocoumarol).

Une enquête de pharmacovigilance, réalisée par le Centre régional de pharmacovigilance de Lyon (69), a comparé le profil d'atteintes immuno-allergiques avec la fluindione par rapport à la warfarine et l'acénocoumarol. Elle a confirmé que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques, rares mais souvent sévères, en particulier des atteintes rénales, hépatiques, hémato-logiques ou cutanées. D'où cette

recommandation de l'ANSM qui conseille, par ailleurs, aux professionnels de santé d'être particulièrement attentifs au risque immuno-allergique au cours des six premiers mois d'un traitement par fluindione.

En France, 82 % des patients traités par AVK prennent de la fluindione (Previscan®), 13 % de la warfarine (Coumadine®) et 5 % de l'acénocoumarol (Minisintrom® et Sintrom®).

E.D.

Collecte des MNU

En 2016, 11 884 tonnes de médicaments non utilisés (MNU) ont été collectées par les pharmaciens, soit 181 g par habitant. L'éco-organisme Cyclamed chargé de leur valorisation avance ainsi un taux de récupération de 63 %. La plupart des patients (79 %) rapporteraient leurs MNU en pharmacie, six sur dix systématiquement. Le poids des MNU détenus par les foyers français a régressé (-8 % en 2012, -18 % en 2014, -10 % en 2016), ce qui laisse penser que les campagnes de sensibilisation ont porté leurs fruits. Dans son dernier spot, Cyclamed incitait à jeter emballages en carton et notices dans les containers avant de rapporter les MNU.

Élisa Derrien

Vivre avec un psoriasis

France Psoriasis¹ a prévu une nouvelle campagne de sensibilisation à l'occasion de la 14^e Journée mondiale consacrée à cette maladie, le 29 octobre prochain. Elle veut faire mieux connaître la maladie, qui touche près de trois millions de personnes, et inciter le grand public à surmonter les préjugés dont les patients sont parfois victimes.

E.D.

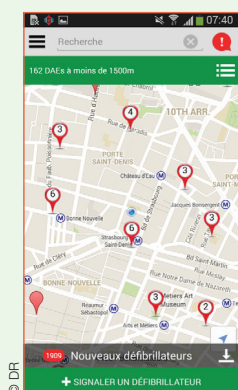
¹ www.francepsoriasis.org

L'appli du mois

Staying alive, une application qui sauve des vies

Staying Alive, application gratuite [1,2] et disponible en 17 langues, cartographie les défibrillateurs cardiaques dans le monde, soit près de 90 000 actuellement.

Très utile en cas d'urgence où la panique pourrait l'emporter, cette application permet de géolocaliser sur la carte les défibrillateurs les plus proches. Si l'appareil de l'officine n'est pas répertorié, le pharmacien peut le signaler très simplement. L'application permet aussi d'apprendre les gestes qui sauvent comme le massage cardiaque et l'utilisation du défibrillateur, illustrés par des vidéos.



© DR

L'éditeur, AEDMAP, a développé le Bon Samaritain, service destiné aux professionnels de l'urgence (pompiers, Samu...) afin de diminuer le temps écoulé entre la survenue de l'arrêt

cardiaque et le début d'une réanimation efficace, en faisant appel à des volontaires formés à proximité. Avec Staying Alive, prévenir les secours devient plus facile puisque l'application détecte automatiquement le numéro d'urgence en fonction du pays, ce qui s'avère très utile au cours de voyages et déplacements à l'étranger.

Sébastien FAURE

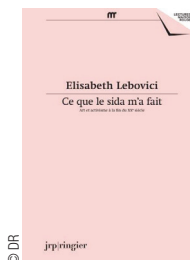
Références

- [1] <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.mobilehealth.cardiac&hl=fr>
- [2] <https://itunes.apple.com/fr/app/staying-alive/id403117516?mt=8>

Ce que le sida m'a fait Art et activisme à la fin du xx^e siècle

Élisabeth Lebovici

Jrp Ringier, 2017, 320 pages



Dans cet essai, l'historienne et critique d'art Élisabeth Lebovici revisite, avec sa mémoire de témoin, les liens entre art et activisme durant les "années sida" en France et aux États-Unis.

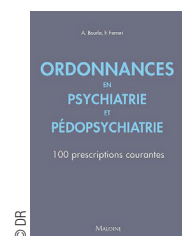
Cet ouvrage rédigé à la première personne rend compte de la créativité artistique et activiste des années 1980 et 1990, née de l'urgence de vivre et du combat pour la reconnaissance de tous et toutes.

Monographies, entretiens et essais thématiques composent ce volume, également illustré par de nombreuses archives et *ephemera* qui soulignent l'importance du graphisme dans la lutte contre le sida.

Ordonnances en psychiatrie et pédopsychiatrie 100 prescriptions courantes

Alexis Bourla, Florian Ferreri

Maloine, 2017, 216 pages



Cet ouvrage, conçu comme un guide de prescription pratique, est destiné à tous les prescripteurs de psychotropes (médecins généralistes, internes en psychiatrie et psychiatres), mais aussi aux autres professionnels de santé confrontés aux troubles psychiques (neurologues, gériatres, pharmaciens, etc.). Il contient toutes

les ordonnances nécessaires au quotidien pour bien les utiliser. Les prescriptions d'urgence (gestion d'une agitation, prévention d'un syndrome de sevrage, etc.), d'antidépresseurs, de thymo-régulateurs, de neuroleptiques et anti-psychotiques, d'anxiolytiques, ainsi que les grandes prescriptions en pédopsychiatrie (troubles thymiques et psychotiques, trouble déficit attentionnel avec hyperactivité) sont abordées de façon claires et synthétiques.

Chaque partie présente les situations cliniques fréquentes, un rappel des bases de prescription et des ordonnances commentées avec : les schémas d'adaptation posologiques pour chaque indication ; les dosages plasmatiques avec les seuils de référence ; les galéniques disponibles ; les avantages et les inconvénients du choix de la molécule ; la nouvelle nomenclature NbN (*Neuroscience based Nomenclature*).

L'état de santé de la population en France Rapport 2017

Drees et Santé publique France, 2017, 436 pages



La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) et Santé publique France publient le nouveau rapport sur *L'état de santé de la population en France*. Cet ouvrage de référence, rédigé avec l'ensemble des producteurs de données de santé, fournit plus de 200 indicateurs. Il permet de décrire les évolutions de l'état de santé de la population et de ses principaux déterminants. Dans cette nouvelle édition, les données régionales et les inégalités sociales de santé occupent une place importante. Avec la participation

de la Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS), 18 fiches régionales et une typologie sociale communale ont été réalisées. Elles permettent de porter un regard à l'échelle infrarégionale sur les disparités socio-territoriales. Un chapitre est notamment dédié à la santé de la reproduction et périnatalité.

Jamais seul Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations

Marc-André Selosse

Actes Sud, 2017, 370 pages



Tous les organismes vivants, végétaux ou animaux, dépendent intimement de microbes qui contribuent à leur nutrition, leur développement, leur immunité ou même leur comportement. Toujours pris dans un réseau d'interactions microbiennes, ces organismes ne sont donc... jamais seuls. Détaillant d'abord de nombreuses symbioses qui associent microbes et plantes, l'auteur explore les propriétés nouvelles qui émergent et modifient le fonctionnement de chaque partenaire. Il décrypte ensuite les extraordinaires adaptations symbiotiques des animaux, qu'ils soient terrestres ou sous-marins. Il décrit nos propres compagnons microbiens, le microbiote humain, et leurs contributions, omniprésentes et parfois inattendues. Enfin, il démontre le rôle des symbioses microbiennes au niveau des écosystèmes, de l'évolution de la vie, du climat, et des pratiques culturelles et alimentaires qui ont forgé les civilisations. Destiné à tous les publics, cet ouvrage constitue une mine d'informations pour les naturalistes, les enseignants, les médecins et pharmaciens, les agriculteurs, les amis des animaux et, plus généralement, tous les curieux du vivant.

agenda

Congrès de la Fédération internationale pharmaceutique (FIP)

Du 10 au 14 septembre 2017, Séoul (Corée du Sud)

Rens. : www.fip.org/seoul/2017

9^e Congrès de l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (Afsos)

12 et 13 octobre 2017, Paris

Les défis de l'ambulatoire, un enjeu pour les soins de support.

Rens. : www.congres-afsos.com

Congrès national des pharmaciens

21 et 22 octobre 2017, Montpellier

Rens. : www.congresdespharmaciens.org

68^e Journées pharmaceutiques internationales de Paris (JPIP)

3 novembre 2017, Paris

Infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) et infections sexuellement transmissibles (IST).

Rens. : www.congres-jpip.com

10^e Rencontres de la cancérologie française

21 et 22 novembre 2017, Paris

L'expertise en cancérologie.

Rens. : www.rcfr.eu

Spot-Pharma

3 et 4 décembre 2017, Paris

Premier congrès santé, pharmacie officinale, territoire, organisé par l'association Européenne de pharmacie clinique officinale (EPCO).

Rens. : www.spot-pharma.fr

Journées francophones de nutrition (JFN)

Du 13 au 15 décembre, Lille

Rens. : www.lesjfn.fr

Médicaments

Nouveaux médicaments

Delprim®
Antibiotique à base
de triméthoprim seul

Delprim® est une nouvelle spécialité antibiotique à base de triméthoprim non associé, indiquée dans le traitement des infections urinaires de la femme adulte et de l'adolescente. Cet anti-infectieux constitue une alternative thérapeutique en cas d'infections à *Escherichia coli*, producteur de β -lactamases (BLSE), à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, en réduisant le risque d'effets indésirables liés au sulfamide et aux fluoroquinolones. Il n'est cependant pas recommandé en traitement probabiliste, du fait d'une épidémiologie de la résistance au triméthoprim incertaine. Il est indiqué en cas d'évolution défavorable (persistance des signes cliniques après trois jours) ou de récurrence précoce dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement précédent. La posologie est la prise d'un comprimé dosé à 300 mg de triméthoprim par jour pendant trois jours consécutifs. Des réactions de photosensibilité étant possibles, il est conseillé aux patients de se protéger du soleil et des ultraviolets (UV) pendant le traitement et jusqu'à deux jours suivant son arrêt. Par ailleurs, des accidents hémorragiques (leucopénie, thrombocytopénie, anémie mégalo-blastique) pouvant survenir, un contrôle hématologique est nécessaire en cas de traitement répété, de carence en folates et chez le sujet de plus de 65 ans.

Laboratoire : Delis R et D.

Liste I – Remboursement : 65 %.

Présentation : Delprim® 300 mg comprimé, boîte de 3 comprimés, ACL 34009 300 577 2 8.

Service médical rendu (SMR) : important.

Amélioration du service médical rendu (ASMR) : V – inexistant.

Emerade®
Traitement d'urgence
du choc anaphylactique

Emerade® est une nouvelle spécialité d'adrénaline injectable indiquée dans le traitement d'urgence des réactions allergiques aiguës sévères (choc anaphylactique) provoquées par des allergènes, ainsi que dans le traitement du choc anaphylactique induit par l'effort, ou choc anaphylactique idiopathique. Cette spécialité se présente sous la forme d'un stylo prérempli, prêt à l'emploi, disponible sous trois dosages : 150 µg chez l'enfant de 15 à 30 kg, 300 µg chez l'enfant ou l'adulte dont le poids est compris entre 30 et 60 kg, et 500 µg chez l'adulte pesant plus de 60 kg. Sa durée de conservation est de 18 mois à une température inférieure à 25 °C. Pour l'utiliser, il faut retirer au préalable la protection de l'aiguille. La dose se déclenche automatiquement lorsque le cylindre est appuyé contre la partie externe de la cuisse. Il est recommandé de maintenir le stylo en place cinq secondes, puis de masser légèrement autour du site d'injection après l'avoir retiré. Une administration au travers des vêtements est tout à fait possible. Une seconde administration doit être effectuée en cas de non-amélioration des symptômes dans les 5 à 15 minutes.

Laboratoire : Chauvin Bausch & Lomb.

Liste I – Remboursement : 65 %.

Ixékizumab, sécukinumab et apremilast

Trois nouveaux médicaments à composante immunosuppressive sont disponibles. L'apremilast (Otezla®) est une molécule chimique, inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), administrable par voie orale, qui module un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. L'ixékizumab (Taltz®) et le sécukinumab (Cosentyx®) sont deux anticorps monoclonaux injectables qui, se liant à l'interleukine 17A, réduisent ses effets dans les maladies auto-immunes et inflammatoires. Ces deux médicaments d'exception sont inscrits en liste I et soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement sont réservés aux spécialistes correspondant à leurs indications.

Il s'agit de médicaments de seconde intention : Taltz® est indiqué dans le psoriasis en plaques, Cosentyx® dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, et Otezla® dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

Le risque infectieux est bien connu avec ce type de médicaments à composante immunosuppressive. Les deux anticorps monoclonaux imposent un suivi strict du patient, comme il est d'usage. À l'officine, il convient de bien rappeler au patient de suivre son traitement régulièrement comme il lui a été prescrit et de se plier aux éventuelles règles de surveillance clinique et/ou biologique que le médecin aura recommandées.

J.B.

Présentations : Emerade® 150 µg, boîte de deux stylos préremplis, CIP 34009 300 27 24 0 ; Emerade® 300 µg, boîte de deux stylos préremplis, CIP 34009 300 27 27 1 ; Emerade® 500 µg, boîte de deux stylos préremplis, CIP 34009 300 38 91 8. SMR : important.

ASMR : V – inexistant.

Moventig®
Spécialité dans la CIO
en cas de réponse
inadéquate aux laxatifs

Moventig® est le premier médicament indiqué dans la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s). Il est formulé à base de naloxé-gol, dérivé PEGylé de la naxolone et antagoniste sélectif des récepteurs μ -opioïdes périphériques, ce qui lui permet d'agir au niveau du tractus gastro-intestinal en diminuant les effets constipants des opioïdes sans altérer leur action analgésique sur le système nerveux central (SNC). La dose recommandée est de 25 mg par jour en une prise le matin à jeun, pouvant être ramenée à 12,5 mg par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée

à sévère ou traités par des inhibiteurs modérés du CYP3A4. À l'instauration du traitement par naloxé-gol, il est précisé d'arrêter les traitements d'entretien laxatifs en cours jusqu'à l'obtention de l'effet clinique du naloxé-gol. Cette nouvelle spécialité se présente sous la forme de comprimés dosés à 12,5 et 25 mg pouvant être écrasés pour les patients incapables de les avaler en entier. Dans ce cas, la poudre obtenue doit être mélangée dans un demi-verre d'eau (120 mL). Une fois la préparation bue, un nouveau verre d'eau doit être utilisé afin de récupérer l'ensemble du dépôt. Les patients doivent être vigilants par rapport à l'apparition d'effets indésirables possibles comme des douleurs abdominales, des diarrhées, des nausées ou, à plus long terme, des arthralgies.

Laboratoire : Kyowa Kirin Pharma.

Liste I – Remboursement : 15 %.

Présentations : Moventig® 12,5 mg, boîte de 30 comprimés, CIP 34009 3000 4609, boîte de 90 comprimés, CIP 34009 5500 1850 ; Moventig® 25 mg, boîte de 30 comprimés, CIP 34009 3000 4678, boîte de 90 comprimés, CIP 34009 5500 1904. SMR : faible.

ASMR : V – inexistant.

| Nouveaux groupes génériques inscrits au Répertoire officiel | |
|---|---|
| Principes | Molécule(s) ou associations de principes actifs |
| Risordan® 10 mg/10 mL, solution injectable en ampoule | Isosorbide 10 mg/10 mL, solution injectable |
| Zeffix® 100 mg, comprimé pelliculé | Lamivudine 100 mg, comprimé pelliculé |
| Travatan® 40 µg/mL, collyre en solution | Travoprost 40 µg/mL, collyre en solution |
| Eupressyl® 30 mg – 60 mg, gélule | Urapidil 30 mg – 60 mg, gélule à libération prolongée |

Symbicort Rapihaler® Association fixe dans la BPCO

Symbicort Rapihaler® est une association en suspension pour inhalation. Elle est indiquée dans le traitement symptomatique de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez les patients adultes dont le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), mesuré après administration d'un bronchodilatateur, est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. Il s'agit d'une association fixe d'un glucocorticoïde, le budésonide à 200 µg/dose, et d'un agoniste β-2 adrénergique, le fumarate de formotérol dihydraté à 6 µg/dose. Il contient ainsi les mêmes principes actifs aux mêmes concentrations que Symbicort Turbuhaler®. Ce sont la forme galénique, l'indication et le dispositif d'inhalation qui distinguent ces deux produits. Symbicort Rapihaler® est une suspension pour inhalation indiquée dans la BPCO, dont la dose est déclenchée par le patient en appuyant sur l'inhalateur. Symbicort Turbuhaler® est, quant à lui, une poudre pour inhalation indiquée à la fois dans la BPCO et l'asthme, dont l'inhalation se déclenche lorsque le patient inspire au travers de l'embout buccal. La posologie recommandée est de deux inhalations deux fois par jour. Outre les modalités d'administration, il est nécessaire de préciser aux patients de se rincer la bouche après l'inhalation du fait de la présence d'un glucocorticoïde (risque de survenue de candidose buccale), mais aussi de contrôler le compteur de doses après chaque utilisation pour en vérifier la bonne prise. Il est également recommandé au patient de renouveler son flacon dès le passage de la flèche du compteur de doses en dessous des 20 doses restantes.

Laboratoire : AstraZeneca.

Liste I – Remboursement : 30 %.

Présentation : Symbicort Rapihaler® 200 µg/6 µg, suspension pour inhalation, flacon pressurisé de 120 doses, CIP 34009 300 59875. SMR : modéré.

ASMR : V – inexistant.

Modifications des conditions de délivrance, de remboursement et/ou de statut

Dymista® spray nasal Remboursable dans la rhinite allergique

Dymista®, suspension pour pulvérisation nasale commercialisée depuis juin 2016, devient remboursable à 30 % par l'Assurance maladie dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle modérée à sévère, lorsqu'une monothérapie par antihistaminique ou corticoïde intranasal n'est pas considérée comme suffisante pour contrôler les symptômes. Ce médicament, indiqué dès l'âge de 12 ans, est l'association d'un antihistaminique, l'azélastine, et d'un corticoïde, le fluticasone. La posologie est d'une pulvérisation matin et soir dans chaque narine. Ces deux principes actifs existent sous forme de sprays nasaux unitaires, Allergodil® (azélastine) et Fixorinox® (fluticasone).

Dispositifs médicaux

Urgo® patch d'électrothérapie Solution antidouleur non médicamenteuse

Le laboratoire Urgo développe un nouveau dispositif destiné à soulager les douleurs récurrentes ou ponctuelles musculaires (lumbago, dorsalgies), articulaires, névralgiques (sciatiques) et tendineuses traumatiques. Cette solution multidouleurs non médicamenteuse dénuée d'effets secondaires est utilisable dès l'âge de 12 ans. Ce patch repose sur l'électrothérapie, ou TENS (neurostimulation électrique transcutanée), méthode non médicamenteuse utilisant un courant électrique de faible tension. Il agit sur les fibres nerveuses de la zone douloureuse en bloquant la transmission de la douleur vers la moelle épinière



et le cerveau, et en stimulant la libération d'endorphines, molécules à l'origine de l'élimination naturelle de la douleur. Il s'applique une fois par jour sur le point douloureux, l'intensité de la stimulation étant réglable à l'utilisation. Une séance dure 20 minutes et peut être stoppée à tout moment. En revanche, il ne s'applique pas sur les muqueuses et les objets métalliques (bijoux, piercings). Enfin, ce patch ne convient pas aux personnes porteuses d'appareils électriques implantés (pacemaker, etc.), d'implants métalliques et de pompe à insuline, et ne peut être utilisé en cas de fièvre, troubles du rythme cardiaque ou convulsifs, grossesse ou cancer.

Laboratoire : Urgo.

Non listé – Non remboursé.

Présentation : Urgo® patch d'électrothérapie, boîte composée d'un patch complet d'électrostimulation sans fil + gel adhésifs, deux recharges de gel adhésif, une pile lithium CR2032, ACL 3401360221 970.

Parapharmacie

Dexeryl Essentiel® crème lavante La formule Dexeryl® en crème lavante

Dexeryl Essentiel® crème lavante s'ajoute à la crème Dexeryl® existante afin d'offrir aux peaux sèches à tendance atopique un programme quotidien complet avec un soin d'hygiène et d'hydratation. Ce produit convient aux patients souffrant de xéroses, y compris à tendance atopique, et permet un nettoyage de la peau en douceur, un apaisement des tiraillements tout en hydratant durablement. Sa formule renferme les trois actifs clés de la gamme Dexeryl® que sont le glycérol, à l'action hydratante des couches superficielles et profondes de l'épiderme, la vaseline, émolliente, et la paraffine, protectrice et réparatrice de la barrière cutanée.



Sans parfum ni savon ni parabens, cette crème convient aux nourrissons, enfants et adultes, et s'applique sur le visage et le corps. Ce produit d'hygiène s'emploie sur une peau préalablement mouillée avant de faire mousser, rincer et sécher. Un soin hydratant émollient doit être appliqué après le lavage.

Laboratoire : Pierre Fabre Healthcare. Non listé – Non remboursé.

Présentations : Dexeryl Essentiel® crème lavante, flacon-pompe 500 mL, ACL 6027001, prix de vente conseillé 10,70 € ; Dexeryl Essentiel® crème lavante, tube 200 mL, ACL 6026999, prix de vente conseillé 6,30 €.

Vichy Minéral 89® Booster quotidien

Le laboratoire Vichy a développé un nouveau soin de jour, le Minéral 89®, aux propriétés hydratante, repulpante et fortifiante, permettant de protéger quotidiennement la peau des agressions extérieures. Sa formule renferme 89 % d'eau thermale de Vichy aux vertus apaisantes et fortifiantes de par une composition riche en minéraux tels que le calcium, le potassium, le sodium, le magnésium et le fer. L'acide hyaluronique, hautement concentré, vient s'ajouter à l'eau minéralisante et apporter son pouvoir hydratant. Des adjuvants représentés par le flucogel renforçant la barrière cutanée, des glycols émollients et un agent gélifiant complètent la formule hypoallergénique, exempte de silicone, paraben, parfum ou colorant. Ce produit convient ainsi aux peaux les plus sensibles. Il est recommandé de l'intégrer à la routine de soin en l'appliquant matin et soir avant un sérum ou une crème, à raison de deux gouttes sur une peau propre et sèche.

Laboratoire : Vichy.

Non listé - Non remboursé.

Présentation : Vichy Minéral 89®, flacon 50 mL, ACL 7554324, EAN 33378 7554324 8.

Rubrique réalisée par Typhaine ROBERT
Pharmacien, Châteaulin (29)
typhaine.robert@hotmail.fr

On vous demande, sachez répondre

Vincent REYT
Docteur en pharmacie

30 avenue
Sainte-Claire-Deville,
87410 Le Palais-sur-Vienne,
France

Cette rubrique, “questions de comptoir”, est conçue pour vous apporter des éléments de réponse éclairée face aux multiples questions que vous posez quotidiennement vos patients au

comptoir de l'officine, dans le vaste domaine de la santé, notamment, ce mois-ci, sur la syphilis, une maladie en pleine résurgence.

Modes de contamination

J'ai lu récemment que la syphilis était de retour en France. Je pensais que cette maladie avait disparu depuis plusieurs années. Quels sont les personnes à risque et les vecteurs de contamination ?

♦ La réponse du pharmacien

Cette maladie n'a jamais disparu, en France et dans le monde, mais sa prévalence a fortement diminué jusqu'à la fin des années 1990, période à laquelle sa déclaration obligatoire a été abrogée. Cependant, les dermatologues tirent aujourd'hui la sonnette d'alarme : 450 cas

ont été recensés en 2006, 1 000 en 2014 et près de 5 000 en 2015. La progression de cette maladie est fulgurante.

Treponema pallidum est le nom de la bactérie responsable. Elle se transmet lors d'un rapport sexuel non protégé, qu'il soit vaginal, anal ou bucco-génital. Toute personne ayant des rapports sexuels, sous toutes formes et sans protection, est à risque. Ceci est naturellement valable pour toutes les autres infections sexuellement transmissibles (IST).



© Fotolia.com



© DR

Signes cliniques

Depuis plusieurs jours, une lésion rouge, ronde mais indolore est apparue sur ma verge. Quels sont les symptômes de la syphilis et leur délai d'apparition ?

♦ La réponse du pharmacien

La période d'incubation de la maladie, c'est-à-dire le délai entre l'acte sexuel “contaminant” et les premiers symptômes, dure environ trois à quatre semaines. Passé ce temps, le stade primaire de la maladie se manifeste par une lésion caractéristique : le chancre d'inoculation. La plaie est rosée, indolore, lisse et souvent ronde. Elle représente le point d'entrée de la bactérie dans l'organisme et peut avoir des localisations variées, visibles (verge, gland, vagin, vulve, langue,

lèvres, amygdales, anus) ou invisibles (urèthres, col utérin). C'est à partir de cette phase que le patient est contagieux.

Il est vivement conseillé de consulter rapidement le médecin afin qu'il établisse un diagnostic et, au besoin, de suivre un traitement, simple mais efficace, contre la maladie. Cela permettra d'éviter, si le diagnostic de syphilis est confirmé, l'évolution au stade secondaire et la diffusion générale de la bactérie dans l'organisme. Enfin, afin d'éviter toute contagion, il est nécessaire d'utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels.



© Fotolia.com



© DR

Adresse e-mail :
reyt.vincent@gmail.com
(V. Reyt).

Traitement

Contre la syphilis, mon médecin m'a prescrit une seule injection, à effectuer rapidement. Quel est ce médicament et quelles sont les précautions particulières à prendre ?

♦ **La réponse du pharmacien**

Une seule et unique injection au début de la maladie permet, dans la plupart des cas, d'éradiquer complètement la bactérie de l'organisme. Le médicament utilisé est un antibiotique de la famille des pénicillines auxquelles les Tréponèmes sont sensibles : la benzathine benzylpénicilline dosée à 2,4 millions d'unités. Le médecin ou l'infirmier pratiquant l'injection administre le médicament dans un muscle très vascularisé, généralement le grand fessier. Une rougeur peut survenir au site d'administration et ne doit pas inquiéter si elle reste limitée.



Ce traitement est en général très bien supporté, mais des diarrhées et des nausées peuvent survenir.

Elles sont sans gravité tant qu'elles demeurent brèves. Par ailleurs, l'usage d'un antibiotique avec une charge bactérienne conséquente dans l'organisme peut entraîner, dans de rares cas, le syndrome de Jarisch-Herxheimer. Celui-ci se traduit par la libération massive, dans l'organisme, de toxines par les bactéries lors de leur mort.

Maux de tête, fièvre, sueur, frissons, douleurs musculaires et nausées peuvent ainsi apparaître 2 à 12 heures après administration de l'antibiotique. Elles disparaissent au bout de 10 à 12 heures. Bien que ces réactions soient rares, des traitements symptomatiques peuvent être proposés afin d'augmenter le confort du patient lors du traitement.



© Fotolia.com

Moyens préventifs

Quels moyens me conseillez-vous d'utiliser afin de prévenir la syphilis ?

♦ **La réponse du pharmacien**

Le préservatif est la seule option valable et efficace contre la syphilis. Ce dernier doit être utilisé durant tous les rapports sexuels, même en cas de contacts bucco-génitaux.

Après un rapport à risque, il est conseillé de consulter rapidement afin de réaliser une sérologie complète



d'autres infections sexuellement transmissibles (IST) courantes et de gravités diverses comme la blennorragie, l'hépatite B, l'herpès, les mycoplasmes, les trichomonases, le sida, etc. Pour ce faire, il est possible de prendre rendez-vous auprès d'un médecin généraliste ou de se rendre directement dans un centre de dépistage gratuit et sans rendez-vous.



© Fotolia.com

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Prise en charge d'une mycose vaginale

Françoise
COUIC-MARINIER^{a,*}
Docteur en pharmacie

François PILLON^b
Pharmacologue

^a5 rue Aristide-Maillol,
87350 Panazol, France
^b17 boulevard de Brosses,
21000 Dijon, France

Régine est une femme de 35 ans qui vient à l'officine après avoir consulté son gynécologue. Ce dernier a diagnostiqué une mycose vaginale chez la patiente dont il a également renouvelé la contraception estroprogestative par anneau vaginal.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés - anneau contraceptif ; contraception ; éconazole ; mycose vaginale

Treatment for vaginal thrush. Régine is a 35-year-old woman who comes to the pharmacy after having consulted her gynaecologist. She has been diagnosed with vaginal thrush and also has a repeat prescription for an oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring.

© 2017 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords - contraception; contraceptive ring; econazole; vaginal thrush

Une mycose vaginale est une infection génitale due à un champignon. Il s'agit d'une pathologie très courante qui nécessite, outre le traitement de la femme, celui du partenaire. L'agent causal le plus fréquemment en cause est *Candida albicans*. C'est un micro-organisme saprophyte humain. L'infection est le plus souvent endogène de la flore saprophyte ; le pouvoir pathogène est exacerbé par l'hyperacidité vaginale.

- ◆ **Le tableau clinique** associe :
 - une leucorrhée d'aspect blanchâtre et grumeleuse évoquant du lait caillé, indolore ;
 - des signes fonctionnels (prurit et brûlures vulvaires, dyspareunie) ;
 - une vulvo-vaginite avec œdème vulvaire et
 - parfois des lésions de grattage.
- ◆ **Le diagnostic est clinique**, néanmoins, des prélèvements vaginaux avec mise en culture sur milieu de Sabouraud peuvent être réalisés. Un antifongogramme peut

- être demandé en cas de mycoses récidivantes.
- ◆ **La stratégie thérapeutique** repose sur :
 - des règles hygiéno-diététiques :
 - utiliser un savon alcalin pour la toilette intime ;
 - proscrire la toilette vaginale qui perturbe la flore de Döderlein ;
 - lutter contre les facteurs de risque (*encadré 1*) ;
 - un traitement antifongique local : ovule antifongique à base de dérivés azolés (forme à libération prolongée [LP] ou non), associé à une pommade vulvaire antifongique pendant dix jours ;
 - un traitement du partenaire : pommade antifongique au niveau du sillon balano-préputial pendant dix jours si l'homme est symptomatique ;
 - en cas de mycose récidivante, un traitement minute par voie systémique *per os* (Béagyn®), 1 cp/mois pendant trois mois.

Profil de la patiente

Régine D. est une patiente âgée de 35 ans connue de l'officine depuis deux ans. Elle a deux enfants et n'en désire pas d'autre. Ses deux grossesses se sont déroulées sans problème particulier. Elle ne prend pas de traitement chronique, mais uniquement, de manière occasionnelle, du kétoprofène 100 mg en cas de



Figure 1. Prescription gynécologique.

* Auteure correspondant.
Adresse e-mail :
marinier.francoise@wanadoo.fr
(F. Couic-Marinier).

Encadré 1. Facteurs de risque de mycose vaginale

- Grossesse (hyperacidité vaginale due à l'imprégnation estrogénique).
- Diabète.
- Immunodépression.
- Prise de certains traitements : antibiothérapie (déséquilibre de la flore de Döderlein), contraception estroprogestative, progestatifs (atrophie muqueuse) et anticholinergiques (atrophie muqueuse).
- Hygiène locale inadaptée : toilettes excessives avec douches vaginales, utilisation d'antiseptiques locaux.
- Vêtements favorisant la macération : sous-vêtements en fibres synthétiques, pantalons trop serrés.

migraine. Pour prévenir tout risque d'oubli, elle a opté, depuis un an, pour une contraception par anneau vaginal. Après avoir pris un antibiotique (ciprofloxacine) pour lutter contre une infection urinaire, Régine D. présente, depuis trois jours, des écoulements blanchâtres associés à des brûlures au niveau vaginal, ce qui l'a amené à consulter son gynécologue. Le médecin en a profité pour renouveler la contraception de sa patiente.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance émane d'un médecin gynécologue (figure 1). Elle est recevable.

Questions préalables indispensables

♦ **Le pharmacien** : « Avez-vous déjà pris quelque chose ? »

- Non, mais ce n'est pas la première fois que cela m'arrive. »

♦ **La cliente** : « Pourquoi est-ce que cela brûle autant et quelle est l'origine de ces démangeaisons ? »

- Les démangeaisons sont liées à une augmentation anormale d'un champignon naturellement présent dans le vagin (*Candida albicans*) sous l'influence de certains facteurs (pH < 5, stress, port de vêtements serrés...). Elles vont disparaître rapidement grâce au traitement. »

Analyse du traitement

♦ **Éconazole LP 150 et émulsion** : le nitrate d'éconazole est un dérivé

imidazolé ayant une double activité. Son activité antifongique a été démontrée *in vitro* sur les dermatophytes (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Candida*...) et son activité antibactérienne, *in vitro* vis-à-vis des bactéries à Gram+.

♦ **Hydralin Gyn®** : soin intime moussant à usage ponctuel à base de glycolle, acide aminé reconnu pour ses propriétés apaisantes, Hydralin Gyn® calme rapidement et durablement (jusqu'à 12 heures) les démangeaisons et préserve l'équilibre intime. De plus, grâce à un pH alcalin (pH 8,5), il permet de lutter contre l'excès d'acidité favorable au développement de *Candida albicans*, limitant ainsi les proliférations mycologiques.

♦ **Nuvaring®** : cet anneau est constitué d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. L'étonogestrel, progestatif dérivé de la 19-nortestostérone, se lie avec grande affinité aux récepteurs de la progestérone au niveau des organes cibles alors que l'éthinylestradiol est un estrogène. L'association de ces deux molécules conduit notamment à une inhibition de l'ovulation.

Effets indésirables

♦ **Éconazole LP 150 et émulsion** : sensation de brûlure, démangeaisons, eczéma de contact et irritation cutanée.

♦ **Nuvaring®** : céphalées, vertiges, infections et pertes vaginales, mais aussi inconfort et hypertrophie

mammaire, saignements lors des rapports, ménorragie, métrorragie, gêne pelvienne, contractions utérines, sensation de brûlure, odeur ou douleur vaginale, etc.

Signes d'alerte

La patiente doit être orientée chez son médecin traitant en cas de survenue :

- d'allergie cutanée ou autre à l'un des constituants ;
- de symptômes exacerbés des effets secondaires de Nuvaring®.

Suivi du traitement

♦ **Efficacité du traitement** : diminution des brûlures vaginales et disparition des écoulements blanchâtres.

♦ **Tolérance** :

- frottis vaginal avant le début du traitement par Nuvaring®, puis tous les trois ans, et absence de signes de pathologies thrombo-emboliques ;
- bilans métabolique (glycémie à jeun, bilan lipidique) et hépatique annuels.

Médicaments d'automédication à proscrire

Tout traitement à base de millepertuis (même homéopathique au-delà de 4 CH), inducteur enzymatique qui réduira au bout d'une dizaine de jours l'efficacité de l'ensemble des traitements de la cliente, doit être évité en cas de prise de la spécialité contraceptive Nuvaring®.

Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

♦ **Éconazole émulsion** : appliquer avec le bout des doigts sur les zones à traiter matin et soir jusqu'à disparition complète des lésions (traitement prescrit ici pour dix jours), un peu de préparation ayant été déposée dans le creux de la main ou directement sur les lésions ; masser de façon douce et régulière jusqu'à pénétration complète.

♦ **Éconazole LP 150** : introduire profondément dans le vagin un ovule à libération prolongée le soir au coucher, de préférence en position allongée, plus un autre le lendemain matin en cas de récurrence ; renouveler l'opération trois jours après ; à conserver à l'abri de la chaleur.

♦ **Hydralin Gyn®** : utiliser ce soin intime à usage externe, lavant, comme un savon liquide lors de la toilette intime ; rincer à l'eau après application.

♦ **Nuvaring®** : mise en place effectuée par la patiente, dans la position lui paraissant la plus confortable, par exemple debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée ; pincer et insérer l'anneau dans le vagin jusqu'à ce qu'aucune gêne ne soit plus ressentie. L'effet contraceptif est assuré quelle que soit la localisation de Nuvaring® dans le vagin. Une fois inséré (*encadré 2*), l'anneau est laissé en place pendant trois semaines, durant lesquelles la femme doit vérifier régulièrement sa présence. Il doit être retiré après le délai imparti, le même jour de la semaine que celui de sa pose, soit

en passant l'index dessous, soit en le saisissant entre l'index et le majeur. Après une semaine sans anneau, un nouveau dispositif est inséré, à la même heure.

À préciser

L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle peuvent être compromis en cas de non-respect des instructions d'utilisation de Nuvaring®.

Il est capital que le partenaire soit traité et que le couple utilise des préservatifs le temps du traitement

Le traitement antimycosique doit être suivi pendant dix jours, comme prescrit, afin d'éviter une récurrence, et même pendant les règles.

Le soin intime ne doit être utilisé que pendant la période de traitement. Au-delà, un soin lavant moins basique sera préféré pour l'hygiène intime quotidienne.

Suivi pharmaceutique

Il convient de s'assurer du respect des règles hygiéno-diététiques et du bon usage des ovules vaginaux (le soir, au coucher). Par ailleurs,

il est capital que le partenaire soit traité et que le couple utilise des préservatifs le temps du traitement.

Conseils associés

La patiente doit bien se laver les mains avant et après chaque application d'éconazole. De même, pour éviter une auto-contamination ou une contamination intrafamiliale, il est important de laver en machine

à 60 °C les sous-vêtements et les serviettes de toilette, mais aussi de désinfecter chaque jour la baignoire et/ou la douche. Dans la dose de lessive, il est possible

d'ajouter dix gouttes d'huile essentielle (HE) d'Arbre à thé, désinfectante et antimycosique, qui résiste à une température élevée (≥ 60 °C).

Afin d'éviter une récurrence, il faut s'assurer de la guérison complète avant d'arrêter le traitement et effectuer sa toilette intime avec un savon à pH alcalin.

Pendant le traitement, la patiente doit, par ailleurs, éviter de porter des tampons hygiéniques et d'effectuer des douches vaginales pendant 48 heures. Si le contact d'une serviette de toilette est trop irritant, elle peut utiliser un sèche-cheveux (air tiède).

La chaleur et l'humidité étant des facteurs de risque de mycose vaginale, il est conseillé de porter des vêtements et sous-vêtements en coton ou autres matières naturelles (soie, bambou...). ▶

Encadré 2. Première utilisation de Nuvaring®

♦ **En l'absence de contraception préalable** : l'anneau doit être inséré le premier jour du cycle (celui des règles). S'il est introduit plus tard, entre le deuxième et le cinquième jour, la patiente doit utiliser une méthode contraceptive complémentaire au cours des sept premiers jours de ce premier cycle d'utilisation.

♦ **En relais d'un contraceptif hormonal combiné** : l'anneau doit être mis en place au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimé ou sans patch, ou le jour suivant le dernier comprimé placebo du contraceptif hormonal combiné. Si la méthode précédente a été utilisée correctement et si une grossesse peut être raisonnablement écartée, le relais par Nuvaring® peut être envisagé n'importe quel jour du cycle.

♦ **En relais d'une méthode uniquement progestative (pilule microprogestative, implant ou injection) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif** : la pose de Nuvaring® peut être envisagée n'importe quel jour de la prise d'une pilule microprogestative ; la mise en place se réalise le jour du retrait de l'implant ou du SIU ; l'introduction du dispositif doit être effectuée le jour où aurait dû avoir lieu la prochaine injection. Dans tous ces cas, la patiente doit utiliser une méthode contraceptive complémentaire (de type barrière) pendant les sept premiers jours d'utilisation de Nuvaring®.

La tuberculose

avant-propos

La vigilance, toujours de mise pour vaincre la tuberculose

Sommaire

Dossier coordonné par

Jacques Buxeraud
Professeur des Universités

La vigilance, toujours de mise pour vaincre la tuberculose 17

Jacques Buxeraud, Philippe Fraisse

Place du diagnostic précoce dans la lutte contre la tuberculose 18

Philippe Fraisse

La vaccination antituberculeuse par le BCG 21

Jacques Buxeraud, Philippe Fraisse

Les médicaments antituberculeux 25

Pascal Coudert,
Catherine Rubat-Coudert

Modalités de traitement de la tuberculose 30

Marine Gayout, Julia Ballouhey,
Boris Melloni

Même s'il est vrai que le nombre de cas de tuberculose et la mortalité diminuent en France [1], témoignant d'un incontestable succès de la lutte contre cette maladie, beaucoup reste à faire. D'une part, des disparités notables persistent en fonction des conditions de vie, de l'origine géographique des personnes et de leur accès aux soins. D'autre part, les bacilles multirésistants compromettent le pronostic individuel des patients et aggravent le coût social de la maladie. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2015, 10,4 millions de personnes étaient atteintes et 1,8 million en sont décédées. La tuberculose constitue ainsi l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde, le premier facteur de mortalité chez les personnes porteuses du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la première cause de décès par une maladie infectieuse unique. La même année, 480 000 personnes ont développé une tuberculose multirésistante.

Le traitement par antibiotiques s'avère efficace, à condition qu'une polythérapie soit mise en œuvre et qu'il soit poursuivi sur une période minimale de six mois. Si tel n'est pas le cas, la tuberculose peut se réactiver sous une forme beaucoup plus résistante. L'impact des nouvelles modalités de vaccination par le BCG chez le nourrisson n'est, pour l'heure, pas avéré. Il convient de continuer de suivre avec attention l'évolution de l'incidence de la tuberculose, notamment dans les nouvelles générations d'enfants. Les incertitudes concernant l'approvisionnement en vaccin constituent, par ailleurs, un réel problème.

La Journée mondiale de lutte contre la tuberculose, qui a lieu chaque année le 24 mars, est l'occasion de sensibiliser au problème que représente cette maladie, de faire le point sur les efforts de prévention et de soins, et de susciter l'engagement des acteurs



au niveau politique et social [2]. La stratégie engagée vise à mettre un terme à l'épidémie en réduisant considérablement le nombre de décès entre 2015 et 2035. ▶

[1] <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>

[2] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/7/pdf/2017_7.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Jacques BUXERAUD^{a,*}
Professeur des Universités

Philippe FRAISSE^b
Docteur en médecine

^aFaculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex, France

^bService de pneumologie, Nouvel hôpital civil,
67091 Strasbourg cedex, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Place du diagnostic précoce dans la lutte contre la tuberculose

Philippe FRAISSE
Docteur en médecine

Groupe pour la recherche et l'enseignement en pneumo-infectiologie de la SPLF, 66 boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France

Références

- [1] Getahun H, Matteelli A, Abubakar I et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46:1563-76.
- [2] Getahun H, Gunneberg C, Granich R et al. HIV infection-associated tuberculosis: The epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 3:S201-7.
- [3] World Health Organization. Who report 2011. Global tuberculosis control. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44728/1/9789241564380_eng.pdf
- [4] World Health Organization. Who report 2016. Global tuberculosis control. www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [5] Guthmann JP. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale bcg sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;116:26.
- [6] Aabye MG, Ravn P, PrayGod G et al. The impact of HV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2009;4:e4220.
- [7] Bartu V, Havelkova M, Kopecka E. Quantiferon-TB Gold in the diagnosis of active tuberculosis. *J Int Med Res*. 2008;36:434-7.

Adresse e-mail : philippe.fraisse@chru-strasbourg.fr (P. Fraisse).

La tuberculose est une maladie infectieuse ubiquitaire, transmissible essentiellement par voie aérienne. Un diagnostic précoce, voire le dépistage de certaines populations sont un gage de moindre gravité et de moindre contagiosité. L'infection tuberculeuse latente peut être traitée en amont pour prévenir de nouveaux cas de tuberculose.

© 2017 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés - bacille tuberculeux ; infection tuberculeuse latente ; tuberculose

The importance of early diagnosis in the fight against tuberculosis. Tuberculosis is a widespread infectious disease which is mainly spread through the air. Early diagnosis, and even the screening of certain populations, are vital to limit its seriousness and contagiousness. Latent tuberculosis infection can be treated before it becomes active to prevent new cases of tuberculosis.

© 2017 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords - latent tuberculosis infection; tubercle bacillus; tuberculosis

La tuberculose est une maladie consécutive à une infection par des bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, qui comprend *Mycobacterium tuberculosis stricto sensu* – le bacille de Koch décrit en 1882 par Robert Koch –, *M. bovis*, *M. africanum* et d'autres espèces mycobactériennes plus rarement rencontrées en pathologie humaine.

Épidémiologie

La tuberculose est une maladie ubiquitaire, contractée au contact d'un patient malade. Le poumon est atteint dans les trois quarts des cas ; c'est la forme la plus contagieuse de la maladie. Les localisations bronchiques pures, ORL ou pleuro-pulmonaires, également contagieuses, sont plus rares.

Mode de transmission

Le mode de transmission est aéroporté, sous forme de particules de petit calibre (environ 5 micromètres) contenant *M. tuberculosis*. Exceptionnellement en Europe, la voie d'acquisition des bacilles peut être digestive, à partir du lait provenant d'animaux d'élevage malades.

Chaînes de transmission

♦ **Le premier patient identifié est dénommé "cas index"**, l'identité de son "cas source" n'étant pas toujours connue. Il émet dans son environnement des particules infectantes invisibles à l'œil nu.

♦ **Les personnes que le cas index fréquente, appelées "sujets contact"**, encourent le risque d'inhalation des particules infectantes. Le cas échéant, une infection

pérenne peut s'installer, que le système immunitaire s'efforce de contrôler (cette réaction sera mise à profit pour le diagnostic). D'après l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ou les tests de détection de l'interféron gamma (TDIG), il est trouvé 18 à 48 % d'infections dans l'entourage de patients atteints de tuberculose pulmonaire. Cette proportion dépend de la contagiosité du malade et des caractéristiques des contacts (proximité, confinement, durée). Lors de cette phase initiale, dénommée "infection tuberculeuse latente" (ITL), le nombre de bacilles présents dans l'organisme est faible, les symptômes absents, l'imagerie thoracique normale et la personne n'est pas contagieuse.

♦ **Une minorité des sujets contact infectés (5 à 15 %) développerait une tuberculose (maladie)**, survenant dans 80 % des cas au cours des deux années suivant l'exposition. Le risque de progression vers la tuberculose est parfois majoré [1] : infection récente (positivation de l'IDR dans les deux années précédentes), immunodépressions ou traitements immunosuppresseurs, silicose, tuberculoses pulmonaires en rémission spontanée, hémodialyse, carcinomes ou cancers hématologiques, diabète, enfants, dénutrition et tabagisme. Le risque est réduit si la vaccination BCG a été réalisée avant le contact ou si le sujet au stade d'ITL reçoit un traitement antibiotique préventif.

Groupes à risque

Les sujets contact constituent le groupe à risque, notamment quand les conditions favorisant l'évolution vers la maladie sont réunies.

◆ **Ces sujets contact peuvent éventuellement être identifiés** dans le cadre d'une enquête menée autour d'un cas de tuberculose contagieuse par un centre de lutte antituberculeuse (Clat), faisant suite à une déclaration obligatoire de la maladie.

◆ **Dans d'autres circonstances, ils sont présumés :** c'est la situation de personnes ayant vécu dans un pays de forte incidence de la tuberculose, étant exposées professionnellement (professions sanitaires et sociales) ou résidant dans certaines collectivités.

◆ **À l'échelle mondiale**, la tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente chez les personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En 2010, le ratio d'incidence dans cette population [2] était évalué à 21 par l'OMS dans les pays où la prévalence de l'infection à VIH était supérieure à 1 % chez les adultes [3].

◆ **Les chaînes de transmission** sont identifiées par l'analyse génotypique des souches isolées, permettant de cerner des "grappes" de cas à souches présumées identiques.

Incidence dans le monde et en France

Un tiers de la population mondiale est présumé au stade d'ITL. De ce *pool* émergent chaque année de nouveaux cas de tuberculose.

◆ **Selon l'OMS, 10 millions de nouveaux cas ont été déclarés au niveau mondial en 2015**, dont 11 % chez des personnes atteintes du VIH et 10 % chez des enfants. Six pays – l'Inde, l'Indonésie, la Chine, Le Nigeria, le Pakistan et l'Afrique du Sud – rassemblaient 60 % de ces nouveaux cas. 480 000 étaient présumés à bacilles multirésistants, notamment en Inde, Chine, Fédération de Russie et pays de l'Est européen. En tout, 1,8 million de décès, dont 400 000 de malades atteints du VIH, ont été dénombrés [4].

◆ **En France, 4 741 cas ont été déclarés en 2015**, soit 7,1/100 000 habitants. L'atteinte était en majorité pulmonaire (72 %, soit 3 422 cas). Certaines régions étaient particulièrement concernées (Île-de-France, Guyane, Mayotte) ainsi que certaines populations (personnes sans domicile, incarcérées, vivant en collectivité, nées à l'étranger). Les sujets âgés nés en France et les adultes jeunes nés à l'étranger étaient plus touchés que l'incidence moyenne nationale [5].

La maladie

◆ **Tous les organes peuvent être atteints** car les bacilles tuberculeux diffusent au-delà du poumon lors de la phase d'ITL. Ainsi les symptômes sont-ils variés et fonction de la localisation.

◆ **Dans la forme-type la plus fréquente, l'atteinte pulmonaire**, les bacilles tuberculeux, lorsqu'ils débordent les capacités du système immunitaire, se

multiplient activement dans l'appareil respiratoire. Ils endommagent les petites voies aériennes (bronchioles terminales), les lobules pulmonaires ou *acini* qui contiennent les bronchioles respiratoires, les alvéoles pulmonaires, éventuellement les ganglions adjacents (hilaires ou médiastinaux) ou la plèvre. Il en résulte des lésions multiples et extensives, confluant en masses s'excavant ultérieurement (les "cavernes"). Chaque lésion ensemence d'autres territoires. Parallèlement, la maladie atteint éventuellement d'autres localisations alors qu'une altération de l'état général se produit. Progressivement, l'ensemble des poumons est détruit et, si elle n'est pas prise en charge, la personne décède d'insuffisance respiratoire, d'hémoptysie ou de cachexie. Le taux spontané de mortalité en l'absence de traitement antibiotique est estimé à 50 % après deux ans et 80 % après cinq ans d'évolution.

Le diagnostic

Le diagnostic de tuberculose repose sur une présomption conduisant à rechercher des bacilles tuberculeux et une certitude reposant sur la bactériologie. Le délai entre les premiers symptômes et la mise sous traitement est, en France comme dans les autres pays industrialisés, d'environ trois mois, imputable pour moitié au patient et pour l'autre au système de soins.

Fondements de la présomption

◆ **Le mode de vie de la personne :** sujet contact d'un cas index identifié, naissance ou séjour en pays de forte incidence, séjour en collectivité, profession exposée.

◆ **Les symptômes chroniques (non-spécifiques) :** respiratoires (toux, expectoration, hémoptysie, douleur thoracique), atteinte d'un autre organe, généraux (fièvre prolongée, sueurs nocturnes, anorexie, amaigrissement, asthénie).

◆ **Les anomalies d'imagerie** (radiographie thoracique ou tomodensitométrie) sont des lésions bronchiques ou tissulaires, atténuant les rayons et déterminant donc des opacités. Conformément à la topographie anatomique, des micronodules bronchiolaires en "arbres en bourgeons", des nodules acinaux (le lobule pulmonaire) et des masses confluentes plus ou moins excavées sont identifiés. Ces anomalies siègent préférentiellement dans les lobes supérieurs et les segments apicaux des lobes inférieurs. Le diagnostic peut être évoqué dans le cadre d'un dépistage, uniquement indiqué dans certaines populations exposées. L'imagerie étant anormale avant que les symptômes apparaissent, le dépistage par radiographie thoracique réduit le délai diagnostique.

◆ **L'anatomopathologie sur une biopsie d'organe** est évocatrice devant une inflammation granulomateuse avec nécrose caséeuse et peut permettre de détecter des mycobactéries à la coloration de Ziehl.

Références

- [8] Boyd AE, Ashcroft A, Lipman M et al. Limited added value of T-spot.Tb blood test in diagnosing active TB: A prospective bayesian analysis. *J Infect.* 2011;62:456-61.
- [9] Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tb: A metaanalysis. *Chest.* 2010;137:952-68.
- [10] Haute Autorité de santé. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma. Argumentaire. 2015:1-80.
- [11] Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : air ou gouttelettes. Hygiènes. 2013;21:1-53.
- [12] Cruciani M, Scarparo C, Malena M et al. Meta-analysis of Bactec MGIT 960 and Bactec 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2321-5.
- [13] Piersimoni C, Scarparo C, Callegaro A et al. Comparison of mb/bact alert 3d system with radiometric Bactec system and lowenstein-jensen medium for recovery and identification of mycobacteria from clinical specimens: A multicenter study. *J Clin Microbiol.* 2001;39:651-7.
- [14] Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010;363:1005-15.
- [15] Piersimoni C, Scarparo C. Relevance of commercial amplification methods for direct detection of mycobacterium tuberculosis complex in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2003;41:5355-65.
- [16] Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert mtb/rif test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet.* 2011;377:1495-1505.
- [17] Steingart KR, Sohn H, Schiller I et al. Xpert(r) mtb/rif assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009593.

Références

- [18] Ioannidis P, Papaventsis D, Karabela S et al. Cepheid genexpert mtb/rif assay for Mycobacterium tuberculosis detection and rifampin resistance identification in patients with substantial clinical indications of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3068-70.
- [19] Piersimoni C, Olivieri A, Benacchio L et al. Current perspectives on drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex: The automated nonradiometric systems. *J Clin Microbiol*. 2006;44:20-8.
- [20] Lacomme A, Garcia-Sierra N, Prat C et al. Genotype mtbdrplus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3660-7.
- [21] Huang WL, Chen HY, Kuo YM et al. Performance assessment of the genotype mtbdrplus test and DNA sequencing in detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2009;47:2520-4.
- [22] Al-Mutairi NM, Ahmad S, Mokaddas E. Performance comparison of four methods for detecting multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:110-5.
- [23] Haut Conseil de la santé publique. Groupe de travail de la Commission spécialisée des maladies transmissibles. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma. Collection Avis et Rapports. 2011;1-49.
- [24] Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). *Rev Mal Resp*. 2012;29:277-318.
- [25] Fraisse P. Traitement des infections tuberculeuses latentes. *Rev Mal Resp*. 2012;29:579-600.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

♦ **L'efficacité d'un traitement antituberculeux** constitue un autre élément déterminant. Lorsque la recherche bactériologique est négative, que les éléments de présomption sont suffisamment évocateurs et qu'aucun diagnostic alternatif n'est vraisemblable, un traitement antituberculeux est mis en route. Cela concerne la moitié des tuberculoses prises en charge en France. Le diagnostic peut être confirmé, dans un second temps, par l'efficacité du traitement ou prouvé par la positivité, plus tardive, de la culture.

♦ **Les immunodiagnostic (IDR à la tuberculine ou TDIG) représentent une aide au diagnostic mais ne le fondent pas.** En effet, un immunodiagnostic négatif n'écarte pas le diagnostic de tuberculose-maladie (sensibilité d'environ 80 % seulement) et un immunodiagnostic positif n'exclut pas une autre maladie pulmonaire associée à une ITL indépendante [6-10].

♦ **Toute présomption de tuberculose contagieuse** impose la mise en place de précautions complémentaires "air", même devant un examen microscopique négatif sur prélèvement respiratoire, dans l'attente de la confirmation ou de l'infirmité du diagnostic [11].

Bactériologie, la clé du diagnostic

♦ **Les bacilles tuberculeux sont recherchés sur des prélèvements respiratoires** (expectoration, parfois provoquée par un aérosol salé hypertonique, tubage gastrique, lavage broncho-alvéolaire au cours d'une bronchofibronoscopie). Trois prélèvements consécutifs sur trois jours sont nécessaires car l'excrétion bacillaire n'est pas constante.

♦ **Un examen microscopique ("direct")** est pratiqué après coloration à la fushine ou à l'auramine. Il est peu sensible et sa positivité signe une charge bacillaire élevée, donc une plus forte contagiosité ; il met en évidence une mycobactérie sans préjuger de l'espèce en cause. Le prélèvement est ensuite mis en culture en milieu liquide. La positivité sera mise en évidence au mieux en 10 à 15 jours et la négativité, après au moins trois semaines [12,13]. Si l'examen est probant, l'identification d'espèce fait appel à des sondes d'hybridation moléculaire.

♦ **Le diagnostic peut être accéléré par une réaction en chaîne par polymérase (PCR)** [14,15], qui détecte, en plus, la présence éventuelle de la mutation rpoB de résistance à la rifampicine (Xpert®) [16-18]. La PCR peut être pratiquée sur un fluide corporel (liquide pleural ou céphalorachidien) et sur des prélèvements anatomiques fixés. Elle est plus sensible que l'examen microscopique ou la coloration de Ziehl, mais moins que la culture.

♦ **L'antibiogramme doit être systématique** et un génotype de résistance peut être pratiqué, détectant les mutations correspondantes à divers antibiotiques (leur absence n'exclut pas une résistance phénotypique) [19-22].

♦ **Le diagnostic formel de tuberculose ou la mise**

sous traitement antituberculeux présomptif sont des critères de la déclaration obligatoire de la maladie, qui comporte un signalement nominatif à l'Agence régionale de santé (ARS) et au Clat, ainsi qu'une notification anonyme à l'ARS. Y sont astreints non seulement les cliniciens mais aussi les responsables de laboratoires d'analyses médicales (en cas de bactériologie positive). La déclaration ouvre la voie à une enquête d'entourage et un suivi préventif que le Clat a la mission d'effectuer.

♦ **Le clinicien doit s'assurer que le patient dispose d'une couverture sociale** : prise en charge au titre de l'affection de longue durée (ALD) n° 29 ou couverture maladie universelle complémentaire (CMUC). Il participe à certaines formalités administratives lorsque le patient n'a ni couverture sociale ni droit de séjour en France.

Diagnostic de l'ITL

L'ITL est conventionnellement une infection sans symptôme clinique ou anomalie d'imagerie. Aussi le diagnostic ne peut-il être que présomptif et indirect, fondé sur la réaction immunitaire du sujet. Il s'agit donc d'un immunodiagnostic : IDR à la tuberculine ou TDIG.

♦ **L'IDR à la tuberculine** est indiquée et prise en charge chez les sujets contact, avant le BCG chez les enfants d'au moins 6 ans, avant traitement par *anti-tumor necrosis factor* (TNF), chez les soignants, les enfants migrants de moins de 15 ans et les personnes infectées par le VIH.

♦ **Les indications des TDIG sont discordantes** : pour la Haute Autorité de santé (HAS), elles concernent les migrants de moins de 15 ans, les patients atteints du VIH et ceux devant être placés sous anti-TNF [10] ; le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) y ajoute les sujets contact à partir de 5 ans et les soignants [23]. Le remboursement dans le cadre de l'ITL est limité aux migrants de moins de 15 ans, aux sujets atteints du VIH et avant anti-TNF. Un test négatif n'élimine pas formellement une ITL, et un test positif appelle un examen clinique et une radiographie thoracique afin d'écartier une tuberculose (maladie). Les sujets atteints d'une ITL ne sont pas contagieux.

♦ **La valeur pronostique positive d'un immunodiagnostic positif est faible** : 1,5 à 15 % des patients dont le test est positif évolueront vers la tuberculose [24]. C'est pourquoi toutes les ITL ne relèvent pas d'un traitement préventif de la tuberculose [25]. Chez les moins de 15 ans, sa déclaration est obligatoire.

Conclusion

Les retards de diagnostic et les risques de contagion qui en découlent continuent d'être des problématiques très actuelles concernant la tuberculose. Ceci d'autant plus que les populations les plus touchées sont celles qui ont le moins facilement accès au système de santé. ▶

La vaccination antituberculeuse par le BCG

La vaccination par le BCG n'est dorénavant plus exigée à l'entrée en collectivité. Elle fait toutefois l'objet d'une forte recommandation pour les enfants à risque élevé de contracter une tuberculose et reste obligatoire pour les professionnels des filières socio-sanitaires.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - BCG ; recommandation vaccinale ; vaccination antituberculeuse

Vaccination against tuberculosis through the BCG. The BCG vaccine is no longer a requirement for admission to child care facilities or school. It is however strongly recommended for children at a high risk of contracting tuberculosis and remains mandatory for professionals working in the social and health sectors.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - BCG; tuberculosis vaccination; vaccination guidelines

Jacques BUXERAUD^{a,*}
Professeur des Universités

Philippe FRAISSE^b
Docteur en médecine

^aFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

^bService de pneumologie,
Nouvel hôpital civil,
67091 Strasbourg cedex,
France

Le BCG est le plus ancien vaccin utilisé, la première administration remontant à 1921 [1]. Il dérive de la souche initiale *Mycobacterium bovis* de Calmette et Guérin¹, cultivée et reproduite dans plusieurs pays. Il s'agit de souches vivantes atténuées. Selon les laboratoires, leurs provenances sont diverses².

Population cible de la vaccination

♦ **Après la publication, en 2007, du décret de suspension de l'obligation de la vaccination par le BCG des enfants et des adolescents** et de la circulaire d'application [2], celle-ci n'a plus été exigée à l'entrée en collectivité (*encadré 1*) [3]. Il est, depuis, recommandé de ne vacciner dès la naissance ou au cours du premier

mois de vie que les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose [4,5]. Les nourrissons âgés de moins de 3 mois concernés sont vaccinés par le BCG sans qu'un test tuberculinique préalable soit nécessaire. Chez les sujets à risque non vaccinés, l'administration peut être effectuée jusqu'à l'âge de 15 ans. À partir de l'âge de 3 mois, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine doit être préalablement réalisée pour éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté. La vaccination n'est alors envisagée qu'en cas de négativité.

♦ **La recommandation du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de février 2017** préconise d'attendre, pour vacciner, au moins le deuxième mois de vie afin de ne pas méconnaître un déficit immunitaire congénital qui favoriserait une bécégite disséminée. L'IDR préalable ne serait pratiquée qu'à partir de l'âge de 6 ans, sauf chez les enfants à risque élevé [6].

♦ **Les enfants à risque élevé** sont ceux qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse (*encadré 2*) ;
- dont au moins l'un des parents est originaire d'un de ces pays ;
- devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- ayant un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;
- dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment conditions de logement (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou encore précaires (en particulier, bénéficiaires de la couverture maladie universelle

Encadré 1. Ce qui a conduit à réévaluer la vaccination par le BCG

La décision de ne plus rendre obligatoire le BCG en France a été prise à la suite de plusieurs constatations :

- une faible incidence de la tuberculose ;
- une diminution régulière de la maladie, même si des exceptions persistent, notamment chez les populations issues de l'immigration et dans certaines régions, dont l'Île-de-France (*figure 1*) ;
- une efficacité vaccinale qui n'est pas optimale ;
- des effets indésirables non négligeables (abcès ou escarre au site d'injection, apparition possible de ganglions). Toutefois, il est bon de rappeler que chez les enfants qui présentent un risque élevé de tuberculose, le rapport bénéfice-risque reste en faveur de la vaccination.

Notes

¹ BCG : bacilles de Calmette et Guérin.

² Souche danoise pour le BCG SSI[®] ou souche "Moreau" brésilienne pour le laboratoire Biomed-Lublin.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

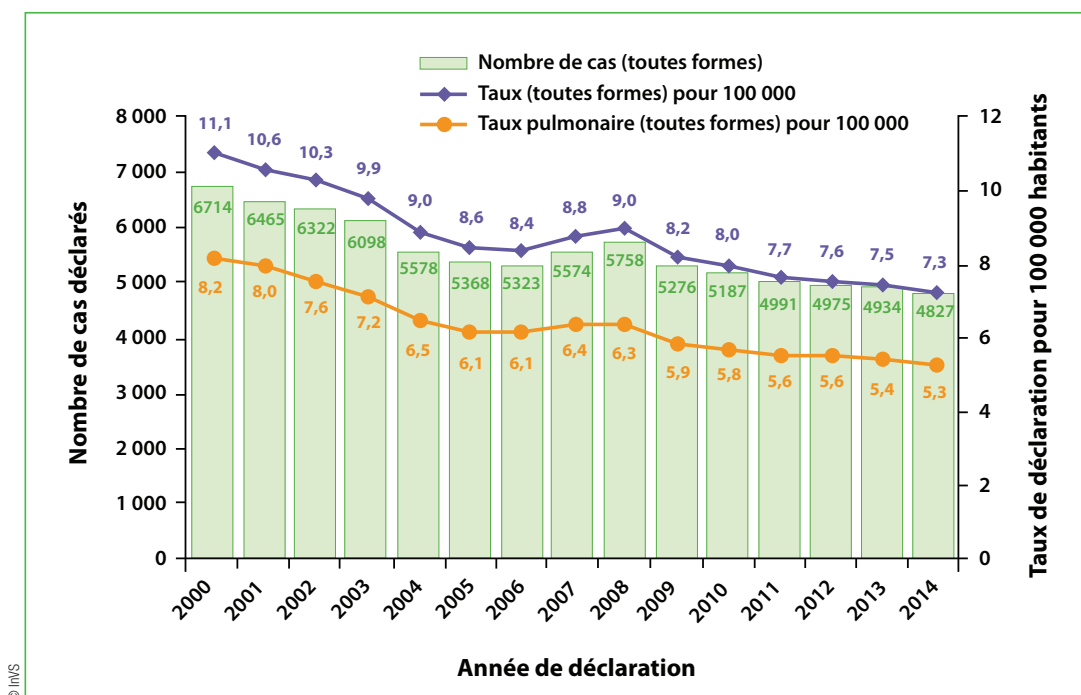


Figure 1. Nombre de cas déclarés et taux de déclaration (pour 100 000 habitants) de tuberculose, France entière 2000-2014 [3].

Encadré 2. Zones géographiques à forte incidence tuberculeuse [4]

- Le continent africain dans son ensemble.
- Le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient.
- Les pays d'Amérique centrale et du Sud.
- Les pays d'Europe centrale et de l'Est, y compris la Fédération de Russie.
- Dans l'Union européenne, la Bulgarie, l'Estonie, la Hongrie, la Lettonie, la Lituanie, la Pologne, le Portugal et la Roumanie.

[CMU], couverture maladie universelle complémentaire (CMUC), aide médicale d'État [AME]...);

- en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Information des parents

Vacciner à la naissance se révèle souvent compliqué dans les populations à risque. Il est nécessaire que le médecin aborde le plus rapidement possible, dès la grossesse et juste après la naissance, le sujet de la vaccination BCG avec les parents [4,5].

Au cours de la consultation du quatrième mois de grossesse, il peut repérer les situations à risque pour le futur enfant et bien expliquer aux parents les enjeux de la

vaccination. Tout juste après la naissance, il doit s'entretenir à nouveau avec les parents et adopter une position claire en faveur de la vaccination.

Rappel

♦ **La revaccination par le BCG, en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée** depuis 2004 [4]. En conséquence, l'IDR à la tuberculine à cinq unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.

Elle doit l'être :

- pour vérifier l'absence d'infection tuberculeuse avant vaccination, hormis chez les nourrissons de moins de 3 mois qui sont vaccinés sans test préalable ;
- au cours des enquêtes menées autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la maladie ;
- en tant que test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique [7].

♦ **Tubertest® est utilisé pour rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine**, comme aide au dépistage d'une infection par un bacille tuberculeux ou comme contrôle pré- ou post-vaccinal du vaccin BCG.

Contre-indications à la vaccination

De nombreuses contre-indications à la vaccination par le BCG sont mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin.

◆ Les contre-indications médicales à la vaccination par le BCG sont nombreuses :

- hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin ;
 - nouveau-nés avec une suspicion d'immunodéficience congénitale, nourrissons de moins de 2 kg, bébés issus de mères séropositives tant que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne peut être exclue, nourrissons nés de mères traitées durant le troisième trimestre de grossesse avec des médicaments tels que les anticorps monoclonaux anti-*tumor necrosis factor* (TNF) alpha ;
 - séropositivité au VIH (infection suspectée ou confirmée, même si elle est asymptomatique) [8] ;
 - immunodéficience primaire ou secondaire (incluant un déficit en interféron-gamma [IFN-gamma] et syndrome de DiGeorge) ;
 - radiothérapie ;
 - traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs (incluant les anticorps monoclonaux anti-TNF alpha, comme l'infliximab) ;
 - cancer (leucémie, maladie de Hodgkin, lymphome et autres cancers se propageant dans le système réticulo-endothélial...) ;
 - greffe de cellules-souches de moelle osseuse ou transplantation d'organe ;
 - maladies graves (dont malnutrition sévère) ;
 - grossesse ;
 - antécédent de tuberculose ou de réaction au test tuberculinique (RT23) supérieure à 5 mm.
- ◆ La vaccination doit être reportée dans certains cas :
- état de santé instable chez des nouveau-nés (ils doivent recevoir le vaccin avant de quitter l'unité de néonatalogie) ;
 - infection avec de la fièvre ;
 - exacerbation d'une maladie chronique ;
 - dermatose généralisée.

En milieu professionnel

◆ Une IDR à cinq unités de tuberculine liquide est obligatoire pour certaines études et professions [9]. Le résultat de sa mesure doit être noté car il servira de test de référence.

◆ Une vaccination par le BCG, même ancienne, reste exigée à l'embauche pour les étudiants et les professionnels mentionnés aux articles R. 3112-1 (alinéa C.) et R. 3112-2 du Code de la santé publique (en l'absence d'IDR positive) [10].

◆ Sont considérés comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG :

- les sujets apportant la preuve écrite de cette vaccination ;
- ceux présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme une preuve [11].

Vaccination des voyageurs

La vaccination par le BCG est recommandée pour les enfants dès la naissance, en cas de séjours fréquents ou supérieurs à un mois dans les pays à forte incidence tuberculeuse. Elle peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. Elle reste strictement contre-indiquée chez les patients infectés par le VIH, quel que soit le taux de CD4.

L'injection en pratique

Le vaccin doit être administré uniquement par voie intradermique – seule forme disponible en France – dans le tiers extérieur du haut du bras gauche (*encadré 3*). Une dose de vaccin suffit, sans besoin de rappel ni de contrôle.

Depuis janvier 2006, seul le BCG SSI® intradermique était disponible. Mais, suite à une rupture de stock (*encadré 4*) [12], le laboratoire Sanofi Pasteur MSD a mis à disposition, à partir du 29 mars 2016, à titre exceptionnel et transitoire, un vaccin fabriqué en Pologne par la société Biomed-Lublin, dont la distribution est limitée aux collectivités [13]. Tous deux sont des vaccins vivants atténués, qui se présentent sous la forme d'ampoules (solvant et poudre) multidoses à reconstituer. Une ampoule de vaccin BCG Biomed-Lublin® reconstitué contient dix doses de 0,1 mL. Le volume à injecter par voie intradermique est de 0,1 mL, quel que soit l'âge des personnes à vacciner (contrairement au vaccin BCG SSI®), soit pour les enfants à risque :

- de la naissance à 2 mois révolus, 0,1 mL sans IDR préalable ;
- entre 3 et 12 mois, 0,1 mL après IDR négative ;
- après l'âge de 1 an, 0,1 mL après IDR négative.

Interactions médicamenteuses

Le vaccin BCG intradermique peut être administré simultanément avec d'autres vaccins inactivés ou atténués, à condition que ces derniers ne soient pas injectés dans la partie supérieure du bras gauche.

Si la vaccination n'est pas effectuée en même temps, un intervalle d'au moins quatre semaines est requis entre

Références

- [1] Calmette A. La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG. Paris: Masson et Compagnie; 1928.
- [2] Direction générale de la santé (DGS). Circulaire n° DGS/RI1 n° 2007-318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents. <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-09/a0090271.htm>
- [3] Institut de veille sanitaire (InVS). Journée mondiale de lutte contre la tuberculose. 24 mars 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Actualites/Actualites/24-mars-2016-Journee-mondiale-de-lutte-contre-la-tuberculose>
- [4] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Mars 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
- [5] Santé publique France. La tuberculose. Point sur la vaccination. Repères pour votre pratique. Février 2013. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1145>
- [6] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif à l'âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons et à la pertinence de pratiquer une intradermoréaction préalable. 10 février 2017. www.hcsp.fr
- [7] Code de la santé publique. Articles R3112-1 et R3112-2. www.legifrance.gouv.fr
- [8] Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. Journal Officiel de la République française du 29 juillet 2004. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGI TEXT000005814548
- [9] Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Obligation de vaccination par le BCG des professionnels. 5 mars 2010. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=123

Encadré 3. Le site d'injection du BCG

Il est recommandé d'injecter le vaccin BCG sur la face externe du bras, à la jonction des tiers moyen et supérieur. Il convient d'utiliser une aiguille spéciale pour injections intradermiques.

Lorsque l'alcool est utilisé pour réaliser l'antisepsie de la peau, il faut le laisser s'évaporer totalement avant l'injection.

Très souvent, lors des vaccinations du tout-petit, le médecin conseille l'application d'une crème anesthésiante (Emla®), mais dans le cas du BCG, il ne faut pas utiliser cette crème qui a un effet bactériostatique nuisible à l'efficacité du vaccin vivant atténué.

Références

[10] Code de la santé publique. Article R. 3112-1 et R3112-2. www.legifrance.gouv.fr

[11] Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. Journal Officiel de la République française du 29 juillet 2004. www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20040729&numTexte=48&pageDebut=13511&pageFin=13512

[12] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Adaptation de la conduite à tenir pour la vaccination BCG. Point du 17 juin 2016. <http://social-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/adaptation-de-la-conduite-a-tenir-pour-la-vaccination-bcg>

[13] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Vaccin BCG-SSI, poudre et solvant pour suspension injectable. Rupture de stock. 30 décembre 2016. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/VACCIN-BCG-SSI-poudre-et-solvant-pour-suspension-injectable-Rupture-de-stock>

Encadré 4. Problèmes d'approvisionnement en BCG

Face aux problèmes d'approvisionnement en BCG rencontrés, notamment en France, le ministère des Affaires sociales et de la Santé a diffusé, le 17 juin 2016, une information concernant l'adaptation de la stratégie vaccinale [12]. Cette note expliquait la situation : « Les approvisionnements en BCG sont insuffisants en ce moment en France et dans le monde. Depuis plusieurs mois la capacité de fabrication de BCG ne suffit plus à répondre à la demande mondiale à cause de difficultés techniques survenues dans deux grands laboratoires pharmaceutiques fabriquant ce vaccin, dont le fournisseur habituel des BCG utilisés en France. Cette pénurie mondiale impacte sérieusement la France et il n'est actuellement plus possible de fournir les pharmacies d'officine en BCG, donc les médecins de ville ne peuvent pratiquement plus assurer cette vaccination depuis plusieurs mois. »

deux vaccinations à germes vivants. La vaccination BCG doit ainsi être reportée si d'autres vaccins vivants ont été administrés au cours des quatre dernières semaines. Le respect de l'intervalle entre les administrations de vaccins vivants et inactivés est facultatif : il vise à éviter les interactions potentielles entre plusieurs médicaments. Durant les trois mois suivant la vaccination par le BCG, l'administration d'autres vaccins ne doit pas être réalisée dans la partie supérieure du bras gauche du fait d'un risque de lymphadénite régionale.

Effets indésirables

Le vaccin BCG est un médicament, il peut donc générer des effets indésirables (le BCG est une primo-infection artificielle visible sur le tégument). Certains d'entre eux sont attendus, spécifiques à cette vaccination, tandis que d'autres sont plus préoccupants (encadré 5).

◆ **Des complications locales et locorégionales** peuvent survenir :

- des lésions au site d'injection, essentiellement une papule, plus rarement une ulcération avec écoulement de liquide séreux ; dans la quasi-totalité des cas, l'évolution se fait vers la guérison spontanée, généralement au bout de trois mois ;
- une tuméfaction des ganglions lymphatiques régionaux, principalement des ganglions lymphatiques axillaires jusqu'à 15 mm chez la personne vaccinée et sans fistulisation à la peau ;
- des réactions locales graves comme des ulcérations étendues de plus de 1 cm de diamètre, une escarre, des abcès ou encore des cicatrices chéloïdes, généralement attribuées à une injection réalisée par inadvertance en sous-cutané, à un surdosage ou à une réaction individuelle (par exemple, résultats positifs au test tuberculinique).

Si la vaccination est suivie de réactions locales dans les 24 à 48 heures et d'abcès dans les cinq à sept jours, la présence d'une infection tuberculeuse préexistante peut être suspectée. Dans le cas d'une réaction locale grave ou d'une inflammation des ganglions régionaux lymphatiques, une consultation médicale est requise afin de déterminer la conduite à tenir. Ces signes

Encadré 5. Manifestations post-vaccinales, quelle conduite à tenir ?

En cas de manifestations survenant suite à la vaccination par le BCG et considérées par le pédiatre comme des complications post-vaccination, l'enfant doit être adressé à un spécialiste. Ce dernier posera le diagnostic final et dispensera les recommandations en vue de la prise en charge :

- en cas d'écoulement, seuls des pansements stériles secs doivent être utilisés ;
- en cas d'abcès de taille supérieure à 3 cm ou entraînant une gêne fonctionnelle, son incision doit être envisagée ;
- en cas d'apparition d'un ganglion satellite supprimé, une ponction si sa taille est supérieure à 3 cm ou son exérèse en cas de fistulisation doivent être envisagées.

Tout effet indésirable grave et/ou inattendu doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste et dont les coordonnées sont disponibles sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹.

¹ <http://ansm.sante.fr>

disparaissent généralement spontanément sans traitement.

◆ **Des réactions systémiques sévères** (bécégite disséminée) sont très rares à la suite de l'administration du vaccin BCG selon le RCP (environ 2/1 000 000). Elles se manifestent par la formation d'un abcès accompagné d'adénopathies et surviennent en général chez des personnes ayant un système immunitaire altéré, chez qui elles peuvent se généraliser. Une bécégite disséminée requiert un avis médical spécialisé, un diagnostic bactériologique et immunitaire, et la mise en route d'un traitement à l'hôpital.

Conclusion

La vaccination par le BCG, obligatoire jusqu'en 2007 en France, recommandée aujourd'hui chez les enfants les plus exposés, a contribué à faire régresser cette maladie, même si elle n'est pas pleinement efficace. ►

Les médicaments antituberculeux

Un traitement antituberculeux a pour objectif de guérir les patients atteints de tuberculose-maladie et d'éviter les rechutes favorisant l'émergence de souches résistantes. Il doit aussi permettre de tarir la source de contamination bacillaire, dans le but d'endiguer la progression de la maladie et de l'éradiquer. La tuberculose peut être prise en charge efficacement grâce à des médicaments majeurs qui ont complètement transformé le pronostic et les modalités de traitement.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - médicament antituberculeux ; résistance ; tuberculose

Tuberculosis drugs. Tuberculosis treatment aims to treat patients with active tuberculosis disease and to prevent relapses favouring the emergence of resistant strains. It must also cut off the source of the bacillary contamination, with the aim of halting the progression of the disease and eradicating it altogether. Tuberculosis can be managed effectively thanks to some major drugs which have completely transformed the prognosis and methods of treatment.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - resistance; tuberculosis; tuberculosis drug

La découverte des premières molécules actives pour traiter les malades souffrant de tuberculose remonte aux débuts du xx^e siècle, avec les recherches sur les sulfones, composés de synthèse possédant une action bactéricide à la fois vis-à-vis du bacille de Koch (tuberculeux) et du bacille de Hansen responsable de la lèpre. Mais l'un des premiers agents véritablement efficaces apparaît en 1943, avec l'isolement de la streptomycine par Albert Schatz et Selman Waksman à partir de la bactérie *Streptomyces griseus*. Vers la même époque, Jörgen Lehmann découvre l'activité tuberculostatique de l'acide para-aminosalicylique. Enfin, grâce aux travaux de Gerhard Domagk, l'isoniazide est introduit en thérapeutique en 1952.

Les antituberculeux de première ligne

Le traitement standard de la tuberculose-maladie repose sur l'administration conjointe, pendant deux mois, de quatre antibiotiques majeurs : la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide [1]. Le but

de cette quadrithérapie est d'avoir une action complémentaire (*tableaux 1 et 2*) sur les différentes populations de bacilles de façon à éviter la sélection de mutants résistants. Cette phase initiale est suivie de quatre mois de traitement faisant appel uniquement à l'association rifampicine-isoniazide.

La rifampicine

La rifampicine est un composé qui agit par inhibition de l'acide ribonucléique (ARN) polymérase des mycobactéries et de certains germes. Il y a formation par liaison covalente d'un complexe stable médicament-enzyme conduisant à la suppression de la formation des chaînes d'ARN messagers, de transfert et ribosomiaux. La rifampicine bénéficie d'une résorption digestive rapide, quasi-totale, et d'une excellente diffusion tissulaire. Elle subit un important effet de premier passage hépatique avec formation d'un métabolite actif par désacétylation. Éliminée essentiellement par voie biliaire et de couleur rouge-orangée, elle est responsable de

Pascal COUDERT*
Professeur,
Laboratoire de chimie
thérapeutique

Catherine
RUBAT-COUDERT
Maître de conférences,
Laboratoire
de pharmacologie

Faculté de pharmacie,
Université d'Auvergne,
28 place Henri-Dunant,
63001 Clermont-Ferrand
cedex 1, France

| Tableau 1. Spectre antibactérien des antituberculeux majeurs. | | | |
|---|---|------------------|--|
| Principe actif | Mycobactéries sensibles | Type d'effet | Cibles principales |
| Rifampicine | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. kansasii</i> | Bactéricide | Bactéries extracellulaires et intra-macrophagiques |
| Isoniazide | <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> | Bactéricide | Bactéries extracellulaires de surface |
| Éthambutol | <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. xenopi</i> | Bactériostatique | Bactéries extracellulaires et intra-macrophagiques |
| Pyrazinamide | <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. africanum</i> | Bactéricide | Bactéries intra-macrophagiques et du caseum |

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
pascal.coudert@uca.fr
(P. Coudert).

| Tableau 2. Principales présentations pharmaceutiques des antituberculeux. | | | |
|---|-----------------------------|---|--|
| Principes actifs | Spécialités pharmaceutiques | Formes galéniques | Posologies usuelles |
| Rifampicine | Rifadine® | Suspension buvable à 2 % Gélules à 300 mg Poudre pour perfusion intraveineuse (IV) à 600 mg | Adulte : 8 à 12 mg/kg/jour Enfant : 15 mg/kg/jour sans dépasser 600 mg |
| | Rimactan® | Gélules à 300 mg | |
| Isoniazide | Rimifon® | Comprimés à 50 et 150 mg Solution injectable à 500 mg/5 mL | Adulte : 4 à 5 mg/kg/jour Enfant : 5 à 10 mg/kg/jour sans dépasser 300 mg |
| Éthambutol | Dexambutol® Myambutol® | Comprimés à 400 et 500 mg Solution injectable à 1 000 mg/10 mL | Adulte : 15 à 20 mg/kg/jour Enfant : 15 à 25 mg/kg/jour à partir de 3 mois |
| Pyrazinamide | Pirilene® | Comprimés à 500 mg | Adulte : 30 mg/kg/jour Enfant : 30 à 40 mg/kg/jour |
| Rifampicine + isoniazide | Rifinah® | Comprimés à 300 mg de rifampicine/150 mg d'isoniazide | 2 cp par jour à partir de 50 kg |
| Rifampicine + isoniazide + pyrazinamide | Rifater® | Comprimés à 120 mg de rifampicine/50 mg d'isoniazide/300 mg de pyrazinamide | 3 à 6 cp par jour selon le poids à partir de 30 kg |
| Streptomycine | Streptomycine Panpharma® | Poudre pour préparation injectable à 1 g | Adulte : 20 à 50 mg/jour Enfant : 1 mg/kg sans dépasser 20 mg/jour |
| Rifabutine | Ansatipine® | Gélules à 150 mg | Adulte : 300 mg/jour |
| Délamanid | Delyba® | Comprimés à 50 mg | Adulte : 100 mg deux fois/jour pendant 24 semaines |
| Bédaquiline | Sirturo® | Comprimés à 100 mg | Adulte : semaines 1 à 2, 400 mg une fois/jour ; semaines 3 à 24, 200 mg trois fois/semaine |
| Acide para-aminosalicylique | Granupas® | Granulés gastro-résistants en sachets de 4 g | Adulte : 4 g trois fois/jour Enfant : 150 mg/kg/jour |

la coloration de toutes les sécrétions (urines, matières fécales, salive, larmes, sueur).

Les principaux effets indésirables sont d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), allergique (urticaire, œdèmes, broncho-spasme...) et hématologique (anémie hémolytique, thrombocytopénie) [2].

Puissant inducteur de la synthèse des enzymes des microsomes hépatiques, la rifampicine est à l'origine d'interactions médicamenteuses en induisant une diminution de la demi-vie de nombreux médicaments dont l'efficacité se trouve ainsi réduite (cobécistat, délamand, inhibiteurs de protéases, lédipasvir, praziquantel, voriconazole...).

Indiqué dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire, ce médicament est également actif sur les infections à staphylocoques, en cas de brucellose, légionellose, lèpre et en prophylaxie des méningites à méningocoques.

La rifampicine est contre-indiquée en cas de porphyrie, mais peut être utilisée au cours de la grossesse sous

réserve d'une supplémentation en vitamine K, pendant le dernier mois pour éviter la survenue d'hémorragies post-natales précoces chez le nouveau-né (de par son effet inducteur enzymatique, ce médicament induit une diminution des facteurs vitaminiques K-dépendants de l'enfant).

En pratique, afin de ne pas diminuer la biodisponibilité de la rifampicine par voie orale, son utilisation nécessite une prise en dehors des repas, à posologies progressives et une numération de la formule sanguine avec surveillance de la fonction hépatique (transaminases).

L'isoniazide

Sous l'action d'une catalase peroxydase, l'isoniazide se lie au nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) donnant naissance à un produit d'addition inhibiteur de l'*enoyl-carrier protein-reductase*. L'inhibition de cette enzyme bloque la synthèse des acides mycoliques, constituants majeurs de la paroi des mycobactéries.

Compte tenu de la petite taille de la molécule, l'isoniazide a une diffusion excellente au niveau pleural, pulmonaire,

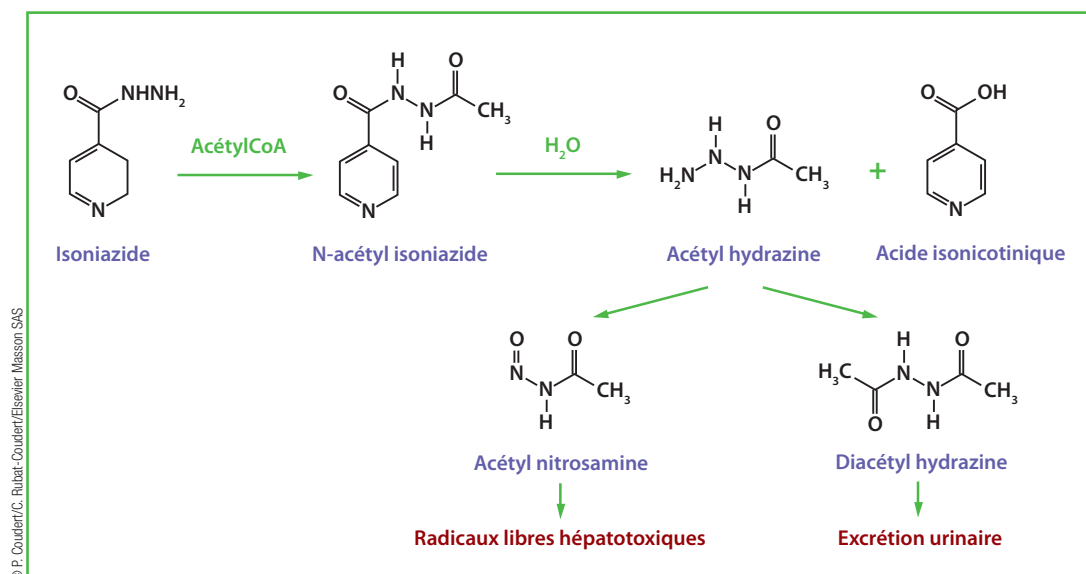


Figure 1. Métabolisme de l'isoniazide.

céphalorachidien, hépatique, rénal, ainsi que dans tous les tissus fibreux entourant les zones caséuses. Il est transformé au niveau du foie par acétylation en acétyl isoniazide, dérivé inactif qui est ensuite hydrolysé en acétyl-hydrazine (figure 1). L'acétyl-hydrazine suit alors deux voies métaboliques :

- acétylation en diacétyl hydrazine non toxique ;
- oxydation par les cytochromes P450 en acétyl nitrosamine générant des radicaux libres hautement toxiques.

L'acétylation est variable selon les individus en fonction de la constitution génétique (acétylateurs lents ou rapides). Les acétylateurs lents sont plus exposés au surdosage (convulsions et toxicité hépatique) conduisant à une réduction des posologies. À l'inverse, il est nécessaire d'augmenter les posologies chez les acétylateurs rapides en raison du risque d'inefficacité de la thérapeutique.

L'isoniazide est à l'origine d'effets indésirables hématologiques (anémie, agranulocytose...), cutanés (érythème, acné, photosensibilisation) et hépatiques [2]. Cette hépatotoxicité est majorée en cas d'association à la rifampicine ou à un autre inducteur enzymatique, lesquels favorisent la formation d'un métabolite hydroxylé hépatotoxique de l'isoniazide. Suite à un déficit en vitamine B₆ lié à une excrétion urinaire facilitée par l'isoniazide, des troubles neurologiques peuvent également être observés : neuropathies périphériques, convulsions, névrite et atrophie optique.

Inhibiteur des cytochromes P450, l'isoniazide génère diverses interactions médicamenteuses par diminution du catabolisme hépatique de médicaments dont la toxicité peut ainsi être accrue telle la carbamazépine et le disulfirame.

Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, cet antituberculeux peut être prescrit au cours de la

grossesse avec une supplémentation en vitamine B₆. Enfin, en cas d'insuffisance rénale sévère, la dose de 300 mg par jour ne doit pas être dépassée.

L'éthambutol

L'éthambutol est un dérivé de l'éthylène diamine dont seul l'isomère dextrogyre est actif. Il agit en inhibant une arabinosyl transférase, enzyme qui synthétise l'arabinogalactane, un des constituants de la paroi des mycobactéries.

Il est efficace contre la plupart des mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la streptomycine, bénéficie d'une bonne diffusion tissulaire et est éliminé essentiellement par voie rénale, sous forme inchangée.

L'éthambutol peut engendrer des effets indésirables au niveau oculaire (névrite optique rétrobulbaire, dyschromatopsie pour le vert et le rouge) liés vraisemblablement pour une part à son effet chélateur vis-à-vis du zinc, oligoélément indispensable au fonctionnement de plusieurs métallo-enzymes dont la cytochrome C oxydase [2,3]. De façon exceptionnelle, une hyperuricémie peut être observée au cours d'un traitement avec ce principe actif. Possible au cours de la grossesse mais contre-indiquée en cas de névrite, la prescription d'éthambutol nécessite une surveillance rénale et ophtalmologique.

Le pyrazinamide

Dérivé du nicotinamide, le pyrazinamide est une pro-drogue hydrolysée en acide pyrazinoïque sous l'action d'une amidase. À pH acide, ce métabolite actif agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes des mycobactéries.

Bien résorbé au niveau digestif, le pyrazinamide se caractérise par une bonne diffusion tissulaire,

intracellulaire et dans le liquide céphalorachidien. Il est éliminé par voie rénale sous forme acide.

À côté de l'élévation des transaminases, des effets indésirables hépatiques dose-dépendants (hépatites cytolytiques sévères) sont susceptibles de limiter son utilisation [2]. L'association à l'isoniazide majore l'hépatotoxicité. Le pyrazinamide peut, par ailleurs, être à l'origine d'arthralgies vraisemblablement liées à son effet hyperuricémiant (inhibition de la sécrétion tubulaire de l'acide urique par l'acide pyrazinoïque). Les crises de goutte restent exceptionnelles. Des troubles cutanés sont également décrits : rashes urticariens, phototoxicité, érythèmes polymorphes...

Le pyrazinamide est contre-indiqué en cas de porphyrie, d'insuffisance hépatique ou rénale (sauf nécessité absolue). Le traitement ne peut être envisagé qu'après un bilan initial hépatique, rénal, sanguin (uricémie) répété chaque mois.

Les antituberculeux de réserve

En présence de tuberculoses multirésistantes ou de mycobactérioses atypiques, plusieurs antituberculeux de deuxième ligne sont disponibles (*tableau 2*) [4-5]. De plus, compte tenu de leur activité vis-à-vis des mycobactéries, quelques antibiotiques de la famille des aminosides (amikacine) et des fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine) peuvent être utilisés hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

La streptomycine

La streptomycine est un aminoside qui exerce un effet inhibiteur de la synthèse protéique. Outre la tuberculose, il s'avère actif en cas de brucellose, peste, tularémie... Très mal résorbé par voie orale, il est administré par voie parentérale.

Comme tout aminoside, cette molécule est néphrotoxique et expose à un risque de perte auditive irréversible. Son emploi nécessite donc une surveillance de la fonction rénale et de l'audition. Par ailleurs, la streptomycine est contre-indiquée en cas de myasthénie, de grossesse et d'allaitement.

La rifabutine

Comme la rifampicine, la rifabutine appartient à la famille des rifamycines. De ce fait, elle présente globalement les mêmes mécanismes d'action, effets indésirables et interactions médicamenteuses bien qu'elle exerce un moindre effet inducteur des cytochromes P450 [2]. La présence d'un cycle imidazolé supplémentaire par rapport à la rifampicine confère à la rifabutine une lipophilie importante, expliquant en partie sa très bonne diffusion cellulaire et sa meilleure activité vis-à-vis des mycobactéries multirésistantes et atypiques, notamment *Mycobacterium avium complex*.

Le délamanid

Nitrodihydro-imidazo-isoxazole, le délamanid inhibe la synthèse des acides mycoliques de la paroi. Il doit être utilisé avec une très grande prudence chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires et ceux traités par des médicaments susceptibles de provoquer un allongement de l'intervalle QTc. Déconseillé en cas d'insuffisance hépatique, de grossesse et d'allaitement, il peut engendrer aussi de multiples effets indésirables (douleurs gastriques, diarrhées, nausées, vomissements, palpitations cardiaques, céphalées, vertiges, paresthésies, acouphènes, douleurs articulaires ou musculaires, toux sanguinolente...) [2].

La bédaquiline

La bédaquiline est une quinoléine qui manifeste une activité bactéricide liée à son effet inhibiteur de l'adénosine-triphosphate (ATP) synthétase mycobactérienne, enzyme à l'origine de la production d'énergie chez le bacille tuberculeux.

Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et au cours de l'allaitement, son emploi n'est pas recommandé pendant la grossesse, en cas de troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, troubles du rythme...), d'hypothyroïdie et d'hypokaliémie.

Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs articulaires, des céphalées et des vertiges [2].

L'acide para-aminosalicylique

Antituberculeux bactériostatique, l'acide para-aminosalicylique n'est actif que sur le bacille de Koch. Son mécanisme d'action est semblable à celui des sulfamides : son analogie structurale avec l'acide para-aminobenzoïque en fait un inhibiteur de la dihydroptéroate synthétase, enzyme clé dans la biosynthèse des folates. Relativement mal toléré (vertiges, nausées, vomissements, diarrhées, hypothyroïdie à long terme), il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et d'allaitement.

Les autres dérivés

Trois composés peuvent être employés sous certaines conditions, devant faire l'objet d'une demande temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). La capréomycine (Capastat®) est de structure polypeptidique et s'administre donc par voie parentérale. Elle se montre active sur certaines souches résistantes à la streptomycine. Comme la capréomycine, l'éthionamide (Trécator®) et la cyclosérine (Cyclosérine®) sont des antituberculeux bactériostatiques.

Tous les trois présentent de très nombreux effets indésirables : des troubles rénaux, génitaux-urinaires,

gastro-intestinaux, hépatiques, du système nerveux, immunitaire et sanguin, et des organes des sens, selon les produits [2].

Résistance et schémas thérapeutiques

◆ **Comme toutes les bactéries, les mycobactéries peuvent acquérir une résistance aux antibiotiques** résultant de mutations chromosomiques [5]. Cette résistance peut apparaître d'emblée à l'instauration du traitement – elle est alors dite “primaire” –, suite à une contamination par des bacilles résistants. Elle se traduit, en général, par une résistance à l'un des antituberculeux majeurs comme l'isoniazide (perte du gène codant pour une catalase peroxydase) ou la rifampicine (mutations affectant l'ARN polymérase). La résistance secondaire, acquise en cours de traitement, est liée à un traitement mal suivi ou inadapté. Ainsi sont apparues des souches multirésistantes MDR (*multi drug resistance*) représentant 1,5 à 2 % des cultures positives en France, puis des souches ultrarésistantes XDR (*extensively drug resistance*) à l'isoniazide, la rifampicine, les quinolones et l'amikacine. C'est pourquoi, afin d'éviter la sélection de mutants résistants, il est primordial de ne jamais traiter une tuberculose active par une monothérapie, mais par une tri-, voire une quadrithérapie. Dans cette optique, les formes galéniques combinant plusieurs antituberculeux s'avèrent utiles en cas de mauvaise observance, tout en permettant de simplifier le traitement.

◆ **Différents protocoles de prise en charge de la tuberculose peuvent être mis en place en fonction de l'apparition de phénomènes de résistance**, tout antécédent de traitement par antituberculeux devant être recherché chez les patients. Le traitement standard, étalé sur six mois chez l'adulte (antituberculeux de première ligne en quadrithérapie pendant deux mois, puis association isoniazide/rifampicine pendant quatre mois), est le même pendant la grossesse. Malgré le peu de données publiées, l'usage des antituberculeux de première intention en cours d'allaitement est répandu. Aucun événement particulier n'ayant été signalé à ce jour, la mise en place du traitement standard semble donc possible chez la femme qui allaite [6]. La stratégie thérapeutique chez l'enfant consiste à pratiquer une tri-thérapie pendant les deux premiers mois de traitement, en réservant l'éthambutol aux formes sévères, suivie du traitement classique durant quatre mois.

◆ **En cas de tuberculose multirésistante secondaire à une monothérapie intempestive ou liée à une mauvaise observance**, le traitement doit être adapté aux résultats des tests de sensibilité des bacilles aux antituberculeux. Un aminoside injectable, le pyrazinamide, une fluoroquinolone et l'éthionamide sont préconisés, associés à l'acide para-aminosalicylique ou à la cyclosérine : cette pentathérapie est recommandée pendant



Très contagieuse, la tuberculose constitue une infection fréquente chez les patients démunis comme les sans-abri ou les migrants.

20 mois. Si ce schéma de prise en charge est impossible à mettre en œuvre, il sera fait appel au délamanid, à la bédaquiline ou bien encore à la capréomycine, trois molécules toujours prescrites en association à d'autres antituberculeux. Contrairement à la tuberculose, il n'existe pas de stratégie thérapeutique standard univoque pour le traitement des mycobactérioses atypiques engendrées par des pathogènes opportunistes de l'environnement. Les antibiotiques sont prescrits sur la base des résultats de l'antibiogramme.

Dans tous les cas, une surveillance étroite du traitement est indispensable afin de vérifier l'adhésion du patient à la thérapeutique prescrite, de dépister toute toxicité médicamenteuse éventuelle et de suivre l'évolution de la maladie.

Conclusion

Disposant de traitements efficaces, il peut paraître paradoxal que la tuberculose reste un problème de santé publique en France. Le paradoxe n'est qu'apparent puisqu'il y a environ 4 000 à 5 000 nouveaux cas de tuberculose diagnostiqués en France chaque année. Le problème de la prise en charge de la tuberculose ne se situe pas au niveau de l'efficacité des traitements, mais essentiellement au niveau du diagnostic de la maladie et de l'observance du traitement. Cette maladie très contagieuse constitue en effet une infection fréquente chez les patients démunis (personnes sans-abri ou migrantes provenant de pays à forte endémie) et les immunodéprimés. ▀

Références

- [1] Collège national de pharmacologie médicale. Antituberculeux (généralités). 25 janvier 2017. <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antituberculeux-generalites>
- [2] Perriot J, Chambonnet E, Eschalié A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Rev Mal Respir. 2011;28(4):542-55.
- [3] Parvaiz AK. Ocular toxicity with ethambutol therapy: timely recaution. Lung India. 2015;32(1):1-3.
- [4] Hindlet P, Lemaitre F. Antituberculeux. 19 août 2013. www.remede.org/librairie-medicale/pdf/e9791090018297.pdf
- [5] Aubry P. Tuberculose. Actualités 2016. 7 novembre 2016. http://medecinetropicale.free.fr/cours/tuberculose_sida.pdf
- [6] Centre de référence sur les agents tératogènes. <http://lecrat.fr>

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Modalités de traitement de la tuberculose

Marine GAYOUT^a
Docteur en pharmacie

Julia BALLOUHEY^b
Pneumologue,
médecin du Clat

Boris MELLONI^{b,*}
Pneumologue,
chef de service
de pathologie respiratoire

^aRésidence Parc impérial,
Le Chambord A4,
20000 Ajaccio, France

^bHôpital du Cluzeau,
Avenue Dominique-Larrey,
87000 Limoges, France

La tuberculose est une maladie infectieuse pour laquelle un traitement est disponible. Celui-ci suit un schéma particulier tenant compte de la croissance intracellulaire et lente du bacille de Koch, de la physiopathologie de la maladie et de la résistance rapidement acquise aux antibiotiques antituberculeux par mutations.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - chimioprophylaxie antituberculeuse ; éthambutol ; infection tuberculose latente ; isoniazide ; pyrazinamide ; rifampicine ; tuberculose

Methods of treatment of tuberculosis. Tuberculosis is an infectious disease for which a treatment is available. This treatment follows a particular regimen which takes into account the slow, intracellular growth of the Koch bacillus, the physiopathology of the disease and the fast acquisition of resistance to antitubercular antibiotics through mutations.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - antituberculosis chemoprophylaxis; ethambutol; isoniazid; latent tuberculosis infection; pyrazinamide; rifampicin; tuberculosis

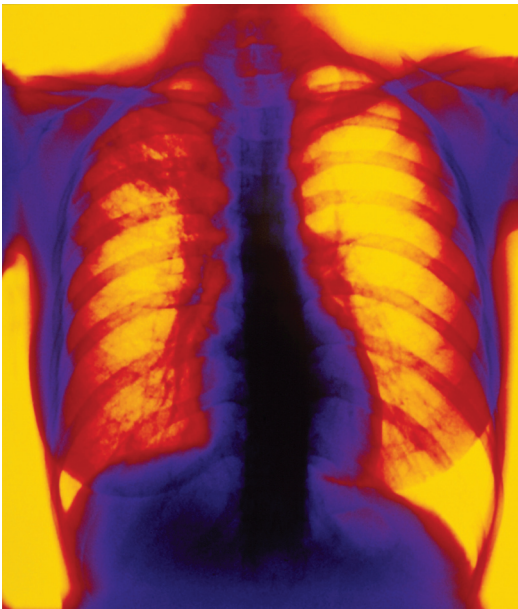
La prise en charge de la tuberculose sensible aux médicaments repose sur un traitement standard de six mois associant quatre antituberculeux. La prescription et la dispensation doivent obligatoirement s'accompagner d'informations concernant les médicaments et la surveillance mise en œuvre tout au long du traitement. L'objectif est d'améliorer l'observance [1].

Traitement de la tuberculose-maladie

La stratégie thérapeutique actuelle, bien standardisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), repose sur la prise concomitante de plusieurs antituberculeux (polychimiothérapie) avec deux objectifs précis.

- ◆ **Le premier objectif** est de bénéficier de l'action complémentaire des antituberculeux sur les différentes populations bacillaires, ce qui permet d'obtenir la guérison complète et d'éviter les rechutes à bacilles sensibles.
- ◆ **Le deuxième objectif** est d'empêcher la sélection de mutants résistants, à l'origine de rechutes à bacilles résistants.

Bien conduit, le traitement se révèle très efficace pour soigner les cas de tuberculoses non-pharmacorésistantes, avec plus de 90 % de succès thérapeutique. Cependant, l'observance n'est pas toujours parfaite : la durée du traitement, la nécessité de prendre plusieurs médicaments et les effets indésirables associés le rendent coûteux et très contraignant. L'observation de règles simples (respect des posologies et des contre-indications), une surveillance tout au long de la prise en charge, au même titre que l'éducation et la participation du patient à son traitement permettent d'optimiser les chances de succès thérapeutique, de limiter les effets indésirables et l'apparition de résistance.



La polychimiothérapie antituberculeuse a deux objectifs, éviter les rechutes à bacilles sensibles et empêcher la sélection de mutants résistants.

La précocité de la mise en œuvre du traitement permet de limiter la contagion à partir des malades bacillifères¹.

Préalables à l'institution d'un traitement curatif

Les mesures précédant la mise en route de la polychimiothérapie sont nombreuses :

- prélèvements multiples et répétés pour mettre en

Note

¹ Une tuberculose est qualifiée de bacillifère lorsque le malade présente, à l'examen microscopique, des bacilles tuberculeux dans ses crachats.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
boris.melloni@chu-limoges.fr
(B. Melloni).

- évidence le bacille de Koch et étudier sa sensibilité ;
- bilan clinique en vue d'adapter les posologies (poids) ;
 - interrogatoire à la recherche de pathologies associées nécessitant d'ajuster le traitement, ainsi que les prises médicamenteuses concomitantes ;
 - bilan préthérapeutique : numération-formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS), hépatique (transaminases, bilirubine), uricémie, rénal, ophtalmique (fond de l'œil, champ visuel, vision des couleurs...), sérologie des virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) ;
 - antibiogramme sur cultures de *Mycobacterium tuberculosis*.

Schéma thérapeutique standard

En pratique, le traitement standardisé repose sur :

- en phase d'attaque, une tri- ou quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol) pendant deux mois, pour éradiquer les bacilles extracellulaires, supprimer la contagiosité et prévenir l'apparition de bacilles résistants ;
- en phase d'entretien, une bithérapie (isoniazide, rifampicine) durant quatre mois, pour stériliser les foyers intracellulaires et prévenir les rechutes (tableau 1).

Une administration quotidienne

La dose totale doit être délivrée en une prise unique (permettant d'obtenir une concentration plasmatique adéquate, du fait des demi-vies respectives des molécules concernées et du temps de génération prolongé du bacille). La prise se fait le matin à jeun, afin d'obtenir une absorption maximale, soit 30 minutes avant les repas, ou deux heures après, et à distance de tout autre médicament.

Des adaptations parfois nécessaires

◆ **En cas d'intolérance au pyrazinamide** nécessitant son arrêt, le traitement doit être poursuivi sur une durée

totale de neuf mois (trois mois de trithérapie, puis six mois de bithérapie après arrêt de l'éthambutol).

◆ **Lorsque la rifampicine n'est pas tolérée**, elle peut être remplacée par une autre rifamycine, tout aussi efficace. Si aucune rifamycine n'est intégrée dans la combinaison thérapeutique, la durée du traitement devra être de 18 mois.

◆ **L'éthambutol peut être substitué par la streptomycine**, dont l'utilisation est toutefois beaucoup plus délicate (voie intraveineuse [IV], ototoxicité et néphrotoxicité).

◆ **En cas d'insuffisance hépatique**, le pyrazinamide est contre-indiqué. Une trithérapie isoniazide/rifampicine/éthambutol est alors recommandée pendant trois mois, avant la mise en œuvre d'une bithérapie sans éthambutol.

◆ **En cas d'insuffisance rénale**, l'isoniazide et la rifampicine peuvent être utilisés sans modification de leur posologie, leur élimination étant biliaire. Seule une adaptation des doses de l'éthambutol est nécessaire. Le protocole proposé en cas d'insuffisance rénale sévère est deux mois de trithérapie isoniazide/rifampicine/pyrazinamide et six mois de bithérapie isoniazide/rifampicine. Les posologies doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine et réduites lorsque celle-ci est inférieure ou égale à 30 mL/min.

Une surveillance active de la réponse au traitement

En cas de tuberculose pulmonaire, la réponse au traitement est suivie par l'examen des cultures des expectorations. Une réévaluation de la thérapie est nécessaire si les résultats des cultures ne sont pas devenus négatifs après deux mois de traitement intensif.

Il est alors nécessaire de répéter les tests de sensibilité aux antituberculeux afin de détecter une éventuelle résistance bacillaire et de renforcer le traitement

| Tableau 1. Les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse. | | |
|---|---|---|
| Traitement | Première phase (deux mois) | Deuxième phase (au moins quatre mois) |
| Standard simplifié (première intention) | Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide | Isoniazide, rifampicine (durant quatre mois) |
| Classique (permet une éventuelle adaptation posologique) | Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide | Isoniazide, rifampicine (durant quatre mois) |
| Court (en cas de rechute ou de résistance) | Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol | Isoniazide, rifampicine (durant quatre mois) |
| Chez la femme enceinte | Isoniazide, rifampicine, éthambutol | Isoniazide, rifampicine (durant sept mois) |
| Court (deuxième phase intermittente) ¹ | Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide | Isoniazide (trois fois/semaine durant quatre mois), rifampicine (trois fois/semaine durant quatre mois) |

¹ Ce traitement est habituel dans les pays en voie de développement car d'un moindre coût.

directement observé pour s'assurer d'une bonne compliance du patient [2].

Les localisations extra-pulmonaires

Le traitement des localisations extra-pulmonaires (méningée, ganglionnaire, urogénitale...) est standard ou classique, associé à une corticothérapie et à une exérèse chirurgicale. En cas de méningite tuberculeuse, une cure de neuf à douze mois est recommandée.

Conduite du traitement

Le strict suivi du traitement est indispensable à sa réussite. Il ne devra jamais être modifié ou interrompu sans avis médical, même après plusieurs mois ou en cas de survenue d'effets indésirables, pour lesquels des adaptations sont envisageables.

L'interruption du traitement

En cas d'interruption du traitement, aucune recommandation sur la prise en charge n'existe. Toutefois, quelques règles sont préconisées :

- si l'interruption se produit pendant la phase initiale et dure deux semaines ou plus, le traitement doit être repris au début ;
- si l'arrêt est de moins de deux semaines, le traitement doit être poursuivi ; le malade doit recevoir dans son intégralité les doses de la phase d'attaque ;
- si l'interruption se produit pendant la phase de consolidation et si le patient a pris plus de 80 % de la dose totale, une prolongation n'est pas nécessaire ; elle est conseillée seulement dans certains cas (immunodéficience, co-infection VIH-tuberculose, tuberculose évolutive) ;
- si le patient a reçu moins de 80 % du traitement et que l'arrêt a duré plus de trois mois, celui-ci doit être recommencé à son début ;
- si l'arrêt a duré moins de trois mois, il suffit de reprendre le traitement jusqu'à ce que la totalité des doses requises soient prises par le patient [3].

L'amélioration de l'observance

Toute mesure (éducation thérapeutique, prise en charge financière du coût du traitement, régime thérapeutique court...) pouvant accroître la probabilité d'une observance thérapeutique satisfaisante est indiquée.

Traitement de l'infection tuberculeuse latente

Le traitement des patients porteurs d'une infection tuberculeuse latente (ITL) est un des grands axes du plan de lutte contre la tuberculose, car ils représentent un véritable réservoir de transmission.

Dans les pays industrialisés et à faible incidence de tuberculose, la recommandation est de traiter tous les cas de tuberculoses maladie et d'ITL récentes.

Préalables à l'institution d'une chimioprophylaxie

Les étapes préalables avant l'instauration d'un traitement prophylactique sont :

- un bilan préthérapeutique, composé d'examens cliniques, bactériologiques, radiographiques, dans le but d'éliminer toute suspicion de tuberculose-maladie ; en cas de doute, un traitement antituberculeux complet doit être conduit ;
- une évaluation du rapport bénéfice-risque, afin de choisir le meilleur schéma thérapeutique possible, réévalué en cas d'effets secondaires ;
- une estimation de la capacité d'observance du patient, car elle est la clé du succès de la chimioprophylaxie antituberculeuse, de manière à organiser un suivi adapté.

Indications

L'ITL est identifiée par une positivité récente (moins de deux ans) des tests tuberculiniques. Un virage des réactions tuberculiniques se définit par une intradermoréaction (IDR) de référence auparavant négative (≤ 5 mm), maintenant positive (≥ 10 mm), ou une augmentation entre deux IDR de plus de 10 mm de diamètre, ou encore une réaction fortement positive (≥ 15 mm), qu'elle soit récente ou non.

Compte tenu de l'évolution épidémiologique tuberculeuse en France et de la décision d'interrompre la vaccination par le BCG, ainsi que la surveillance par IDR qui lui était rattachée, une nouvelle stratégie de traitement de l'ITL est proposée. Elle est envisagée après une exposition suspecte ou avérée chez des individus dont l'allergie tuberculinique atteste d'un contact avec le bacille de Koch, sans argument clinique ni radiographique pour une tuberculose-maladie.

Sont concernés par ce traitement préventif, les enfants de moins de 15 ans et adultes immunodéprimés (ou à risque de l'être) atteints d'une ITL récente ou non, c'est-à-dire ayant eu des contacts proches avec le cas source, et les adultes immunocompétents ayant subi une conversion tuberculinique récente, en contact étroit récent avec un malade [4].

Schémas thérapeutiques

À ce jour, il n'existe pas de consensus sur le meilleur traitement à adopter. Les schémas proposés sont une mono- ou une bithérapie, non compatible avec le traitement d'une tuberculose-maladie, riche en bacilles de Koch, susceptible de développer des résistances, d'où l'intérêt du bilan préalable (tableau 2).

♦ La monothérapie :

- isoniazide à 5 mg/kg/jour pendant six à douze mois (un an préconisé chez les patients immunodéficieux) ;
- rifampicine à 10 mg/kg/jour pendant quatre mois.

Tableau 2. Les différents protocoles de la chimioprophylaxie antituberculeuse.

| Protocoles | Première phase (deux mois) | Deuxième phase |
|--|---|---------------------------------|
| Chimioprophylaxie chez le sujet VIH ¹ positif | Isoniazide | Isoniazide (prolongée) |
| Chimioprophylaxie de primo-infection asymptomatique | Isoniazide | Isoniazide (durant quatre mois) |
| Chimioprophylaxie du sujet contact | Isoniazide | Isoniazide (durant un mois) |
| Bécégite simple | Isoniazide (0,5 mL/semaine dans la lésion pendant trois semaines) | |

¹ Virus de l'immunodéficience humaine.

Tableau 3. Surveillance au cours du traitement antituberculeux.

| Examen | 0 mois | 1 mois | 2 mois | 3 mois | 6 mois | 12 mois | 24 mois |
|------------------------------|--------|------------------------------|-----------------------|--------|--------|---------|---------|
| Clinique | X | X | X | X | X | X | X |
| Recherche du bacille de Koch | X | X jusqu'à négativation | X | X | X | | |
| Transaminases | X | Tous les dix jours | X si signes cliniques | | | | |
| Uricémie, créatininémie | X | Répéter si anomalie initiale | | | | | |
| Ophtalmologique | X | Si signes cliniques | | | | | |
| Radiographie pulmonaire | X | X | X | | X | X | X |

◆ La bithérapie :

- rifampicine 10 mg/kg/jour + isoniazide 5 mg/kg/jour pendant trois mois (privilégié en France) ;
- rifampicine 10 mg/kg/jour + pyrazinamide 20 mg/kg/jour pendant deux mois (utile en cas de résistance à l'isoniazide) ;
- rifampicine 10 mg/kg/jour + éthambutol 15 mg/kg/jour pendant trois mois (utile en cas de résistance à l'isoniazide).

Surveillance du traitement

L'efficacité du traitement est jugée au regard de la baisse de température (obtenue en une dizaine de jours), de la reprise du poids en trois mois, de la diminution des symptômes respiratoires (toux) et de la négativation des cultures bactériologiques (crachats, prélèvements ganglionnaires ou autres selon le cas) (tableau 3). La normalisation des anomalies radiologiques n'est pas nécessaire, des séquelles étant possibles.

La surveillance doit être étroite et continue pour permettre une adaptation des doses aux modifications de poids et des fonctions biologiques éventuellement atteintes, détecter les effets indésirables et vérifier la bonne adhésion du patient au traitement et l'efficacité de ce dernier.

Les conséquences d'une mauvaise observance peuvent être dramatiques pour le patient lui-même et pour la collectivité : rechute, prolongation de traitement, majoration du risque de décès (multiplié par quatre), prolongation de la période de contagiosité et développement de souches multirésistantes [3].

La surveillance clinique et paraclinique qu'il y a lieu d'effectuer tout au long de la prise d'antituberculeux est codifiée depuis de nombreuses années et repose sur le profil pharmacocinétique de ces derniers. Elle est réalisée dans l'intérêt du patient, le but étant de favoriser la tolérance et l'observance au traitement, lourd et long, pour le mener jusqu'à son terme afin d'obtenir une guérison totale.

◆ Une bonne observance est corrélée à une bonne efficacité du traitement par :

- un interrogatoire du patient et de l'entourage ;
- des examens cliniques : température, reprise de poids et symptomatologie fonctionnelle ;
- des analyses bactériologiques (à deux, cinq et six mois) : négativation des expectorations, anti-biogramme évaluant la sensibilité des bacilles ;
- des explorations radiographiques du thorax et d'imagerie complémentaires pour assurer l'évolution favorable du traitement ;

- le suivi de constantes biologiques (couleur rouge des urines sous rifampicine, hyperuricémie sous pyrazinamide) [5].

♦ **La survenue d'effets indésirables sous traitement antituberculeux** est une des causes majeures de mauvaise observance et d'échec thérapeutique. De degrés de gravité variables, ces effets secondaires sont responsables de modifications de traitement dans 5 % des cas. La majorité des antituberculeux majeurs sont métabolisés par le foie et peuvent entraîner un certain degré de cytolysse. La fonction hépatique doit donc être contrôlée avant le traitement et après deux, quatre, six et huit semaines de prise. Quant à la fonction rénale, elle doit l'être régulièrement en cas d'anomalies.

Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité représente l'effet indésirable prééminent des antituberculeux (20 % des cas). Elle est favorisée par l'association d'isoniazide/rifampicine/pyrazinamide, médicaments les plus pourvoyeurs d'atteintes hépatiques. Ce risque est contenu par la prescription limitée à deux mois de la pyrazinamide et par la surveillance biologique. En cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale lors de deux examens successifs, les posologies de ces antituberculeux doivent être diminuées de moitié.

Une élévation supérieure ou égale à six fois la valeur normale impose l'arrêt immédiat des deux médicaments les plus suspects, à savoir l'isoniazide et le pyrazinamide, jusqu'à normalisation des enzymes hépatiques. L'isoniazide pourra ensuite être repris à une posologie plus faible (3 mg/kg/jour) et à la condition d'une surveillance hépatique rapprochée (deux fois/semaine). Le pyrazinamide pourra être réintroduit, mais à une posologie réduite (15 mg/kg/jour) en milieu hospitalier et avec une surveillance hépatique pluri-hebdomadaire stricte. En cas de récurrences, ces médicaments doivent être définitivement arrêtés.

Les traitements ne comportant pas de pyrazinamide doivent toujours être prolongés durant neuf mois.

Réactions cutanées

Tous ces médicaments sont responsables de troubles cutanés de types sémiologiques et de degrés de gravité différents (20 % des cas). Dans le cas d'un simple prurit (6 % des cas), un traitement symptomatique à base d'antihistaminiques est préconisé, sans interruption du traitement antituberculeux. En cas de troubles visibles, le traitement doit être interrompu, puis les antibiotiques réintroduits les uns après les autres progressivement (sur trois jours chacun) après la disparition des lésions.

Réactions d'hypersensibilité

♦ **Des réactions immuno-allergiques, relevant d'hypersensibilité immédiate** à type d'urticaire et/ou

d'œdème de Quincke, voire de choc anaphylactique avec fièvre peuvent apparaître dans les 30 minutes suivant la prise médicamenteuse [6]. L'arrêt immédiat du traitement est indispensable, de même qu'un bilan allergologique conduit en milieu spécialisé. L'introduction par pallier d'un dixième de dose jusqu'à atteindre la dose complète au 10^e jour permet l'accoutumance du patient au médicament en cause [7].

♦ **Des réactions retardées**, allant des toxidermies jusqu'aux syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, peuvent survenir entre le 7^e et le 21^e jour de traitement.

Troubles digestifs

Nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales sont les principales manifestations d'une mauvaise tolérance digestive, survenant surtout durant les premières semaines de traitement (40 % des cas). Elles doivent inciter à rechercher d'éventuels signes d'hépatotoxicité. Si l'atteinte digestive est isolée, la prise des médicaments pourra être divisée en deux prises quotidiennes.

Épisodes fébriles

La réapparition de fièvre chez les patients pendant plusieurs semaines doit évoquer une origine médicamenteuse. Elle est généralement élevée (39 °C) mais bien tolérée. Tous les antituberculeux doivent être arrêtés jusqu'à ce que la fièvre cède (en 24 à 48 heures), puis réintroduits, les uns après les autres.

Surveillance après traitement

La surveillance après traitement dépend de la façon dont celui-ci a été mené.

♦ **Si le traitement a été correctement réalisé**, la surveillance radiologique doit être annuelle pendant les deux premières années, puis réalisée tous les deux ans. S'il existe des séquelles radiographiques, des recherches bactériologiques peuvent être effectuées six et douze mois après l'arrêt de la thérapeutique.

♦ **Si le traitement a été irrégulier ou son arrêt prématuré**, il faut craindre une récurrence et répéter régulièrement les recherches bactériologiques.

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique des patients (ETP) est recommandée. Elle permet :

- de les sensibiliser aux effets indésirables, aux symptômes pouvant orienter vers une intolérance, et à la conduite à tenir ;
- d'expliquer pourquoi le traitement est prolongé (sa durée peut sembler injustifiée en raison de la disparition rapide de la symptomatologie initiale), les dangers de son interruption ou de prises anarchiques. Grâce à l'ETP, les patients deviennent les premiers acteurs de leur traitement [8].

Risque de complications

Les formes résistantes de tuberculose et la co-infection VIH-tuberculose constituent les complications les plus redoutées.

Tuberculose multi- et ultrarésistante

Lorsque le traitement antituberculeux est mal prescrit ou mal suivi par le malade, il peut entraîner la sélection de mutants résistants (seuls les bacilles sensibles sont éliminés) ; c'est la résistance secondaire ou acquise, cause majeure d'échec thérapeutique. Le patient tuberculeux, non guéri ou en rechute, peut contaminer son entourage, qui développera une tuberculose à bacilles d'emblée résistants : c'est la résistance primaire [9].

◆ **Les souches ayant acquis une résistance aux antituberculeux de première ligne**, les plus efficaces, isoniazide et rifampicine, sont dites "multirésistantes" (*multidrug-resistant tuberculosis* [MDR]). La multirésistance empêche l'efficacité du traitement standard.

◆ **Les souches MDR ayant acquis en plus des mutations entraînant une résistance aux antituberculeux de deuxième ligne**, tels que les fluoroquinolones et les antibiotiques injectables (amikacine, kanamycine, capréomycine), sont dites "ultrarésistantes" (*extensively drug-resistant tuberculosis* [XDR]).

◆ **Si la souche devient finalement résistante à tous les antituberculeux connus**, elle est désignée comme totalement résistante (*totally drug-resistant tuberculosis* [TDR]).

◆ **Les facteurs de risques de développer une résistance au traitement** sont multiples :

- antécédents de traitements mal conduits (choix d'association de molécules, posologie, non-observance du patient, mauvaise résorption digestive, effets secondaires...);
- sexe et âge ;
- pays d'origine ;
- contact avec des tuberculeux MDR ;
- sérologie positive au VIH.

Prise en charge et traitement

Du point de vue de la santé publique, l'OMS estime qu'un traitement incomplet ou mal suivi est plus dommageable qu'une absence de traitement. Le risque est l'apparition de bacilles résistants aux antituberculeux communément utilisés, causes de tuberculoses MDR ou XDR aux pronostics catastrophiques.

◆ **En France, la surveillance de la résistance est assurée par le Centre national de référence des mycobactéries (CNR-MyRMA)**, de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris (75). Pour chaque cas de tuberculose déclarée, ce réseau recueille :

- les caractéristiques bactériologiques et microbiologiques de la souche ;

- sa sensibilité aux antituberculeux de première et seconde lignes ;
- les données cliniques, démographiques et l'anamnèse du patient.

Des réunions pluridisciplinaires sont organisées concernant la prise en charge des tuberculoses difficiles.

◆ **Un traitement sur mesure est nécessaire**, faisant appel à des molécules de seconde ligne, plus toxiques, moins efficaces. Il se révèle beaucoup plus cher (300 fois le coût d'une tuberculose simple), long (deux ans) et contraignant pour le patient, son entourage et l'équipe soignante [10]. Son initiation se réalise en milieu hospitalier, ce qui permet de superviser la survenue d'éventuels effets secondaires, la compliance du patient et d'assurer l'isolement du malade bacillifère.

◆ **Le traitement doit comprendre de quatre à dix antituberculeux efficaces**, dont un injectable et une fluoroquinolone, parmi lesquels, si possible, trois n'ont jamais été administrés au patient. Ce schéma thérapeutique doit se poursuivre pendant au moins 20 mois. La phase initiale est prolongée (six mois au moins) et doit être suivie d'une phase d'entretien de 12 à 18 mois. Le médicament injectable peut être supprimé après six mois de traitement ou quatre mois après la négativation des cultures [7].

◆ **Les effets indésirables du traitement de la tuberculose multirésistante** sont fréquents et affectent trois-quarts des patients. Ils sont également sévères et peuvent nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires ou un changement de protocole thérapeutique. Plus du tiers des patients arrête la prise d'au moins l'une des molécules en cours de protocole et n'a pas de solution de rechange [11,12]. Un traitement chirurgical peut être envisagé dans les cas où l'atteinte est unilatérale et où la médication n'est pas optimale.

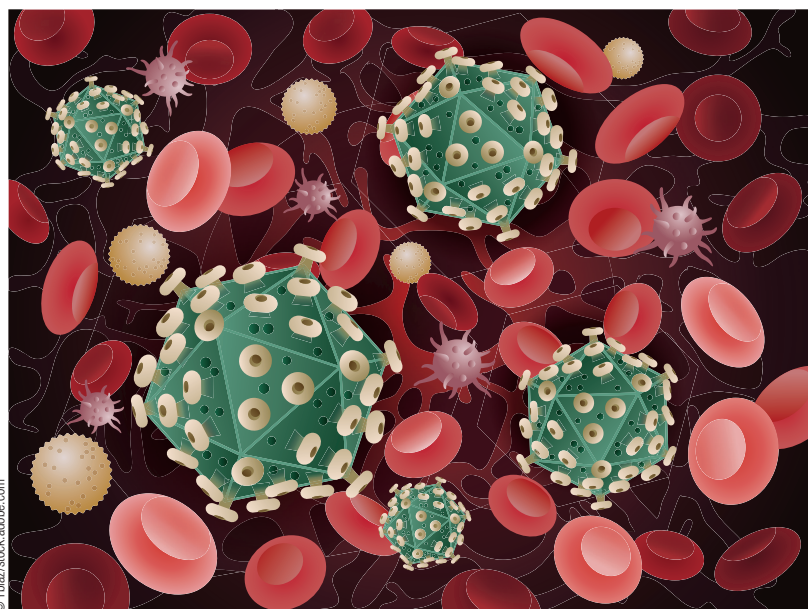
À ce jour, seuls 10 % des nouveaux cas estimés de tuberculose multirésistante sont traités chaque année et moins de 3 % du nombre total estimé de patients atteints de tuberculose multi- et ultrarésistante suivent un traitement conforme aux recommandations de l'OMS.

Prévention

La prévention de ces épidémies est capitale, et repose sur l'isolement des patients, leur traitement adapté et prolongé, ainsi que sur le dépistage de la multirésistance, optimisé par les techniques de génie génétique.

◆ **La résistance secondaire est la conséquence directe d'une mauvaise prise en charge** et d'erreurs thérapeutiques. Afin de la prévenir, plusieurs recommandations ont été élaborées :

- avant toute initiation de traitement, il faut faire étudier les souches suspectes par un laboratoire spécialisé ;
- de même, lors d'une rechute, d'un échec thérapeutique ou d'une interruption de traitement, il est nécessaire de réaliser un antibiogramme.



Le risque de développer une tuberculose est augmenté chez les personnes infectées par le VIH, l'immunité à médiation cellulaire CD4 et CD8 étant perturbée, elle induit un déficit en interféron γ .

Références

- [1] Vaubourdolle M, Porquet D. Infectiologie. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.
- [2] Weber DJ, Leone PA, Rutala WA. Tuberculose pulmonaire. In: Runge MS, Greganti MA. Médecine interne Netter (Second edition). Paris: Elsevier Masson; 2011.
- [3] Abiteboul D, Antoun F, Bessa Z et al. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Rev Mal Respir. 2003;20:7S3-4.
- [4] Tattevin P. Le traitement de la tuberculose en 2007. Med Mal Infect. 2007;37(10):617-28.
- [5] Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H et al. Traitement de la tuberculose. Rev Pneumol Clin. 2015;71(2-3):122-9.
- [6] Fekih L, Fenniche S, Boussoffara L et al. Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. Rev Mal Respir. 2010;27(7):673-8.
- [7] Zellweger JP. La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions. Rev Mal Respir. 2011;28:1025-33.

Si la sensibilité de la souche n'est pas connue au moment de l'initiation du traitement, toute monothérapie est proscrite, chaque introduction de molécules dans le régime thérapeutique devant être associée à plusieurs molécules actives. La polychimiothérapie permet d'éviter toute sélection de mutants résistants.

Des structures de soins spécialisées ont été créées dans le but d'assurer un traitement supervisé, une surveillance adéquate et un approvisionnement continu en médicaments.

◆ **Pour prévenir la résistance primaire**, il faut interrompre la transmission du bacille et en particulier des bacilles résistants. Le risque de transmission est de loin le plus élevé en cas de tuberculose pulmonaire à examen microscopique positif. C'est pourquoi ces patients doivent impérativement être diagnostiqués le plus tôt possible et être placés en isolement respiratoire. Les malades présentant une MDR ou une XDR doivent être maintenus en isolement jusqu'à négativation des cultures.

◆ **Les cas contacts doivent également suivre un traitement préventif**, notamment ceux présentant des risques de développer une tuberculose MDR : les enfants en bas âge et les personnes immunodéprimées.

◆ **Le contrôle de la tuberculose pharmaco-résistante** s'effectue à deux niveaux :

- contrôle individuel, par le traitement approprié des malades atteints ;
- contrôle général par la prévention des erreurs aboutissant à la création de souches résistantes et le dépistage rapide des cas résistants.

Co-infection VIH-tuberculose

L'infection par le VIH est une des causes principales de la résurgence de la tuberculose dans le monde depuis les années 1980. Le risque de développer une tuberculose est augmenté chez les personnes infectées par le VIH, l'immunité à médiation cellulaire CD4 et CD8 étant perturbée, induisant un déficit en interféron γ (IFN γ). Ce risque apparaît très tôt dans l'évolution de l'infection, dès la séroconversion.

La tuberculose est également un mode fréquent d'entrée dans le sida pour les personnes séropositives.

Stratégies thérapeutiques

Plusieurs problèmes se posent chez les individus infectés par le VIH et souffrant de tuberculose-maladie : diagnostic difficile face à un tableau clinique déconcertant, et difficultés thérapeutiques liées aux interactions médicamenteuses, aux effets indésirables fréquents, ainsi qu'aux risques d'aggravation paradoxale et de résistance.

◆ **Lorsque la tuberculose survient à un stade d'immunodépression modéré**, la symptomatologie clinique et radiologique reste classique ; la forme pulmonaire est la plus commune, revêtant l'aspect d'une tuberculose bacillifère et cavitare. Cependant, à un stade de sida déclaré avec un déficit immunitaire sévère, la sémiologie se révèle atypique. Dans ce contexte, les manifestations cliniques reflètent le plus souvent celles de tuberculoses disséminées, pauci-bacillaires sans cavernes radiologiques avec une anergie tuberculinique fréquente [13]. Les signes généraux comme la fièvre et un amaigrissement sont quasi constants.

◆ **La prise en charge de la co-infection VIH-tuberculose**, basée sur l'association d'un traitement antirétroviral et antituberculeux, repose sur des recommandations de l'OMS, en fonction de l'état immunitaire du sujet.

◆ **Lorsqu'une infection par le VIH est diagnostiquée chez le patient atteint d'une tuberculose active et qu'un traitement antirétroviral est indiqué**, la date d'introduction de ce dernier dépend du taux de CD4, de la tolérance au traitement antituberculeux et de l'existence ou non d'un risque d'hépatopathie. Il doit être instauré au plus tôt 15 jours après l'initiation du traitement antituberculeux dans le cas d'une immunodépression sévère. Pour des taux de CD4 supérieurs ou égaux à 100 cellules/mm³, il est préférable de le commencer deux mois plus tard, lorsque la situation de tuberculose est stabilisée après la quadrithérapie intensive et que le traitement est bien toléré.

◆ **Dans le cas inverse, si le patient sidéen est diagnostiqué tuberculeux**, il faut continuer le traitement antirétroviral et éventuellement l'ajuster pour prendre en compte les possibles interactions avec le traitement antituberculeux qui sera débuté sans délai [14].

♦ **Le schéma thérapeutique est le même chez l'immunodéprimé que chez l'immunocompétent**, à savoir une tri- ou quadrithérapie pour une durée de six mois minimum.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à neuf mois en cas de culture positive des crachats après deux mois de traitement, ou en présence de cavernes. Face à des formes disséminées, ostéo-articulaires ou méningées, une durée de 12 mois de traitement est recommandée. Dans le cas de formes résistantes, il n'est pas possible de le codifier. Il doit être initié par des spécialistes, au vu de l'antibiogramme ; la durée recommandée est de 18 à 24 mois après la négativation bactériologique.

♦ **Le pronostic de guérison de la tuberculose dépend de la précocité du diagnostic et du stade d'immunodépression.** Lorsque le traitement est mené précocement et jusqu'à son terme, son efficacité est similaire chez le sujet séropositif ; la fréquence des rechutes après traitement paraît équivalente.

♦ **L'association de ces deux traitements est souvent difficile à gérer**, nécessitant la prise d'un grand nombre de comprimés (parfois plus de 20 par jour) dont la tolérance digestive est médiocre.

♦ **Un traitement préventif est conseillé chez les patients à risque** (zone de forte prévalence, IDR suspect, contact avec le bacille de Koch). Une monothérapie à l'isoniazide est préconisée avant toute instauration d'un traitement antirétroviral, pendant neuf mois, ou une bithérapie par rifampicine et pyrazinamide sur une durée de deux mois en cas de résistance à l'isoniazide.

Interactions médicamenteuses

♦ **Il existe des interactions entre les antituberculeux et les antirétroviraux**, ce qui constitue un véritable problème, limitant l'usage de certaines molécules. La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, interagit avec les inhibiteurs de protéases (IP), ainsi qu'avec les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ; elle en diminue les concentrations plasmatiques. De ce fait, l'association IP-rifampicine est contre-indiquée.

♦ **Il est, malgré tout, recommandé d'administrer un traitement antirétroviral à base d'éfavirenz et un traitement antituberculeux à base de rifampicine en cas de co-infection VIH-tuberculose multirésistante**, en dose standard si possible. En effet, la rifampicine reste fondamentale dans le succès du traitement antituberculeux, il faut donc s'efforcer de la conserver. Cette association est possible en augmentant la posologie de l'éfavirenz (800 mg au lieu de 600 mg), avec contrôle régulier de sa concentration plasmatique. Il en est de même avec le ritonavir et le saquinavir.

La rifampicine peut être remplacée par la rifabutine, qui présente moins d'interactions pour une efficacité comparable, mais nécessite une adaptation posologique.

Aggravation paradoxale

♦ **Une réaction paradoxale au traitement antirétroviral** peut survenir chez les patients immunodéprimés, ayant débuté au préalable un traitement antituberculeux : le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Ce syndrome se caractérise par l'exacerbation temporaire des manifestations cliniques et radiographiques de la tuberculose. Ce risque d'aggravation survient dans 10 à 50 % des cas, habituellement dans les trois mois suivant l'instauration du traitement antirétroviral, et complique la prise en charge de ces patients [15].

♦ **L'évolution de cette réaction paradoxale est le plus souvent lentement favorable** après deux ou trois mois. Dans de rares cas, en présence d'atteintes neuro-méningées, le pronostic vital peut être engagé. En cas de symptômes sévères, l'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien, telle qu'une corticothérapie de courte durée (un mois) peut être justifiée. Mais il faut rester vigilant, le risque d'infections chez les patients fortement immunodéprimés sous corticothérapie est à évaluer, le pronostic de l'IRIS étant favorable à moyen terme. L'usage des statines, pour leur action anti-inflammatoire stimulant la réponse T régulatrice, pourrait avoir un intérêt prophylactique ; des études sont en cours. ▶

Références

- [8] Aouam K, Chaabane A, Loussaief C et al. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect.* 2007;37(5):253-61.
- [9] Rieder HL. Tuberculose en France : la vigilance reste nécessaire. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;24-25.
- [10] Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires. L'étude d'observation d'un traitement de neuf mois contre la TB-MR en Afrique. www.theunion.org/francais/nos-activites/assistance-technique/tuberculosis-and-mdr-tb/multidrug-resistant-tb-mdr-tb
- [11] Benfenatki N. La tuberculose multirésistante. *Rev Med Interne.* 2009;30S:268-72.
- [12] Bouvet É. Quels sont les problèmes posés par la tuberculose en France en 2003 ? *MS Med Sc.* 2003;19(11):1146-51.
- [13] Bicart-See A, Marchou B, Bauriaud R et al. Particularités de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH. *Med Mal Infect.* 1995;25(10):991-7.
- [14] Harmouche H., Ammouri W. La co-infection VIH – Tuberculose. *Rev Med Interne.* 2009;30 (Supp 4):S273-6.
- [15] Breton G. Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) associé à la tuberculose. *J Anti-Infect.* 2012;14(4):180-5.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts sur le thème.

La rosacée, une érythrose inesthétique du visage

La rosacée est une affection cutanée chronique qui se manifeste par des rougeurs sur le visage et dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement élucidés. Des topiques médicamenteux allopathiques et/ou des huiles essentielles peuvent être utilisés pour la soigner, mais certaines formes de rosacée nécessitent un traitement systémique. Les patients doivent savoir prendre soin de leur peau.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - antibiotique ; érythrose ; exposition solaire ; huile essentielle ; maquillage ; rosacée ; topique

Caroline RADAN
Docteur en pharmacie

11 rue Deguison,
23000 Guéret, France

Rosacea, unaesthetic facial erythrosis. Rosacea is a chronic skin condition which results in facial redness of which the pathophysiological mechanisms are not completely understood. Allopathic topical medications and/or essential oils can be used to treat it, but some forms of rosacea require a systemic treatment. Patients must be aware of how to take care of their skin.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - antibiotic; erythrosis; essential oil; makeup; rosacea; sun exposure; topical medicine

A l'officine, nombreux sont les patients qui se plaignent de rougeurs au niveau du visage. Cette érythrose inesthétique peut cacher une rosacée, une dermatose faciale ayant un caractère inflammatoire et chronique qui se manifeste sous forme de poussées d'exacerbation et de rémission.

Le diagnostic de la rosacée est souvent erroné et, par conséquent, tardif. En effet, les patients ne présentent que quelques symptômes, non significatifs, ce qui le complique. Le praticien doit se baser sur des critères cliniques précis. Par exemple, si le patient a un âge compris entre 30 et 50 ans, il doit rechercher une atteinte centro-faciale. Si les sillons nasogéniens sont respectés, la rosacée est exclue et le médecin s'orientera vers un lupus.

Signes cliniques

♦ **La rosacée se manifeste plus chez les femmes** que chez les hommes, et en particulier chez celles qui ont un phototype clair. En effet, les personnes dont la peau

et les yeux sont clairs et qui vivent dans les pays d'Europe du Nord (Scandinavie, Royaume-Uni) ainsi que celles ayant des ascendances celtiques semblent particulièrement prédisposées. Toutefois, les habitants du Maghreb présentent aussi une forte prévalence.

♦ **La rosacée peut être aggravée par des facteurs environnementaux** : des alternances de grand froid et de grande chaleur, ainsi que l'exposition aux ultraviolets. Chez les patients concernés, il est fréquemment observé des signes d'héliodermie (vieillesse cutanée prématurée). En réalité, la frontière entre l'héliodermie et la rosacée est assez difficile à déterminer chez une personne à peau claire. Dans tous les cas, il est préférable de conseiller une éviction solaire aux patients atteints de rosacée, d'autant plus qu'ils rapportent souvent une aggravation de leur symptôme après une exposition [1,2].

Manifestations

La rosacée est une maladie centro-faciale qui touche préférentiellement



© Phototake/Alan Harris/BSIP

Chez les femmes, les manifestations de la rosacée se situent essentiellement sur les joues et le menton alors que chez les hommes, le nez est préférentiellement touché.

les joues, le menton, le nez et le front, même si le cou et le crâne chauve peuvent aussi être concernés. L'atteinte est quasiment toujours bilatérale et épargne les zones périorbitaires et péri-buccales. Chez les femmes, les manifestations se situent essentiellement sur les joues et le menton alors que chez les hommes, le nez est préférentiellement touché. D'ailleurs, la forme la plus grave de rosacée, le rhinophyma, concerne à 95 % les hommes [1].

Adresse e-mail :
scienty23_luciole@hotmail.fr
(C. Radan).

Classification

Il existe plusieurs classifications de la rosacée, celle d'Édouard Grosshans est très utilisée en France [1].

♦ **Le stade I**, aussi appelé "stade des flushes", peut apparaître précocement (20 ans). Les premières manifestations sont un érythème paroxystique du visage qui peut être accompagné d'une hyperhémie (afflux anormal de sang) conjonctivale. Certains facteurs déclencheurs ont été mis en évidence comme la période postprandiale, les variations importantes de température, la consommation d'alcool et de boissons chaudes, ainsi que le stress. Ce flush peut rester isolé ou évoluer vers une rosacée érythémato-télangiectasique.

♦ **Le stade II** correspond à l'apparition des télangiectasies et au fait que l'érythème facial devient permanent mais parsemé. Il est alors question de rosacée érythro-couperosique. Les télangiectasies veinulaires se localisent surtout au niveau des joues et du nez. Le patient se plaint d'hypersensibilité et d'intolérance cutanée vis-à-vis des produits cosmétiques et de toilette. Ce phénomène, appelé "stinging" (picotement), concerne essentiellement les femmes et ressemble à une allergie de contact (un eczéma de contact peut être associé). Certains produits sont particulièrement incriminés comme les conservateurs, les émulsifiants, les parfums ou les topiques médicamenteux (métronidazole).

♦ **Le stade III** est facilement identifiable car le patient subit des poussées de papules inflammatoires, voire de pustules, tout en présentant une atteinte érythémato-couperosique.

♦ **Le stade IV**, rare, concerne essentiellement les hommes. Il se caractérise par la survenue de rhinophyma qui se manifeste cliniquement par un nez volumineux rouge et bosselé. Une hypertrophie

des glandes sébacées, associée à une fibrose dermique et à un lymphœdème, est caractéristique. D'autres organes peuvent être atteints comme le menton (gnatophyma), les oreilles (otophyma), les paupières (blépharophyma) ou le front (métophyma).

♦ **Le terme "stade"** peut être considéré comme impropre puisqu'il implique une évolution alors qu'il est possible d'entrer dans la maladie par n'importe lequel. Néanmoins, l'âge moyen de la phase érythroscopique est situé entre 38 et 40 ans alors que la phase papulopustuleuse concerne plus volontiers les personnes âgées de 47 à 54 ans et que le rhinophyma apparaît en général après 60 ans.

♦ **Une atteinte oculaire** est assez fréquente. Cet aspect de la pathologie est souvent méconnu, d'autant plus que la rosacée oculaire peut précéder les manifestations cutanées. Les symptômes ressentis par le patient ne sont pas spécifiques : sensations de corps étrangers, de brûlures et de gêne oculaire. Le dépistage est important car il convient de surveiller l'apparition de complications comme des chalazions, des orgelets, etc. [1] La gravité de cette manifestation n'est pas liée à celle de l'atteinte cutanée.

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de la rosacée ne sont pas encore élucidés. Aucun modèle unique explique les diverses manifestations de la maladie.

Mécanismes vasculaires

L'aspect vasculaire de la rosacée est évident. Il entre en jeu dans l'érythroscopie diffuse, les bouffées vasomotrices et les télangiectasies. La pathologie est caractérisée par une vasodilatation permanente qui induit une augmentation du flux sanguin et donc de la température faciale.

Les mécanismes vasculaires peuvent être mis en lumière à travers deux exemples : le tabac (vaso-constricteur) et les migraines (vasodilatation paroxystique). Le risque de rosacée est significativement diminué chez les fumeurs alors qu'il semble augmenté chez les migraineux.

Une atteinte vasculaire primitive peut également être retrouvée, caractérisée par une anomalie de la circulation au niveau de la veine faciale. Cette dernière a un rôle important dans le refroidissement du sang arrivant au cerveau en cas d'hyperthermie. Or, les manifestations de la rosacée se localisent exclusivement au niveau du drainage de la veine faciale. Cette anomalie peut expliquer l'inadaptation aux changements thermiques et la thermophobie des patients atteints de rosacée [1,2].

Aspects neurovasculaires

La rosacée s'accompagne de signes fonctionnels à type de brûlures, sensations particulières, tiraillements ou sécheresse. Une simple application de produits hydratants est susceptible de provoquer un inconfort cutané. Cette hypersensibilité peut être améliorée par une séance de laser. Des biopsies ont permis d'expliquer partiellement ce phénomène. Les prélèvements isolés montrent une augmentation de certains récepteurs TRPV (*transient receptor potential vanilloïde*) au niveau de l'épiderme et du derme chez des patients atteints de rosacée. Ces récepteurs jouent un rôle dans la perception de la douleur, la vasodilatation et l'inflammation. La confirmation de leur implication dans la rosacée pourrait permettre de trouver un traitement [1,2].

Demodex folliculorum

Demodex folliculorum est un parasite saprophyte des follicules sébacés du visage surexprimé chez les

personnes atteintes de rosacée. La densité de portage est d'ailleurs plus élevée au niveau des zones pathologiques qu'au niveau des zones saines chez un même patient. S'il est vrai que la présence de *Demodex* induit une activité pro-inflammatoire, son réel rôle dans la physiopathologie de la rosacée reste à déterminer. Il est probable que les bactéries hébergées par ce parasite – comme *Bacillus oleronius* – possèdent réellement une activité pro-inflammatoire. Cette hypothèse peut être partiellement validée par le fait que la doxycycline, utilisée dans le traitement de la rosacée, est active contre la bactérie mais pas contre le parasite [1,2].

Sécrétions sébacées et acides gras

La sécrétion sébacée est rarement mise en cause dans la rosacée. Pourtant, la composition de la phase lipidique du film hydro-lipidique diffère entre un sujet sain et un sujet malade. Le sébum de ce dernier présente une concentration augmentée en acide myristique et une concentration diminuée de certains acides gras saturés à longue chaîne. Ces modifications compromettent l'intégrité de la barrière cutanée et peuvent avoir un rôle dans les phénomènes d'hyper-sensibilité [1,2].

Traitements de la rosacée

La rosacée est une maladie en général bénigne mais invalidante. Un traitement bien conduit peut soulager les patients.

Les topiques

Aucun médicament topique ne permet de lutter réellement contre l'érythème inesthétique de la rosacée, ce symptôme étant dû à une vasodilatation chronique anormale au niveau du système vasculaire superficiel du visage.

Pour combattre ce phénomène, une réponse vasoconstrictrice semble la plus adaptée. Les récepteurs adrénergiques α et β ont une influence sur le flux sanguin. Les récepteurs α_2 sont les plus intéressants car ils sont très présents au niveau des petits vaisseaux périphériques de la peau.

♦ **Le métronidazole** existe sous plusieurs formes (gel, lotion ou crème) et sous deux dosages (0,75 et 1 %). Le produit doit être appliqué une à deux fois par jour. Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, mais son efficacité n'est plus à démontrer. Après environ trois mois de traitement, une diminution du nombre de lésions et de l'érythème est notée. Le métronidazole à 0,75 % (Rozex®, Rozacrème®) est utilisé en première intention dans la rosacée papulopustuleuse.

♦ **L'acide azélaïque** à 15 % (Finacea®, Skinoren®) permet de lutter contre l'érythème, les papules et les pustules. Ce topique est conditionné en lotion, en crème ou en gel. Il possède une activité antimicrobienne et une influence sur l'hyperkératose folliculaire.

♦ **Les topiques destinés à traiter l'acné** sont parfois utilisés pour lutter contre la rosacée mais leur réponse thérapeutique, longue, ne concerne que les papules et les pustules.

♦ **La brimonidine tartrate**, agoniste hautement sélectif des récepteurs adrénergiques α_2 , a montré son efficacité et sa bonne tolérance pour lutter contre l'érythème facial [3]. Dans cette indication, elle est commercialisée sous le nom de Mirvaso®. L'équivalent d'un petit pois de gel à 0,5 % doit être réparti quotidiennement sur le front, le menton, le nez et les joues, en une fine couche uniforme. Une fois que le gel a pénétré, il est possible d'appliquer d'autres produits locaux. Une amélioration est constatée 30 minutes après la

première utilisation et peut perdurer pendant 12 heures. Les effets secondaires sont souvent légers et temporaires tels qu'une aggravation de l'érythème, un prurit, un flush et une irritation. Ces réactions se manifestent essentiellement lors du premier trimestre d'utilisation [4].

♦ **L'ivermectine** (Soolantra®) traite les lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte. Le mécanisme d'action pourrait être lié à l'inhibition de la production de cytokines inflammatoires induite par le lipopolysaccharide et à son action acaricide. Le traitement consiste en l'application quotidienne, en couche mince, d'une quantité de crème équivalente à un petit pois sur le front, le menton, le nez et les joues. Des cosmétiques peuvent être appliqués une fois que la couche de crème est sèche.

Le traitement doit être suivi pendant quatre mois. Toutefois, en cas d'absence d'amélioration après trois mois, il doit être interrompu. Il est important de mettre en garde le patient sur le fait que ce médicament contient quelques excipients qui peuvent expliquer certaines réactions cutanées [5].

♦ **Trois huiles essentielles (HE)** peuvent être utilisées, seules ou associées, pour lutter contre la rosacée.

L'Hélichryse italienne possède des propriétés anticoagulante, antiphlébitique, antihématome (β -diones), cicatrisante, désclérosante, etc. Elle contient des sesquiterpènes qui ont une activité sur la circulation veineuse accessible par voie topique, des β -diones qui sont des cétones (italidiones I, II et III), etc. L'action des cétones qu'elle contient varie d'un individu à l'autre, certains pouvant présenter des malaises après l'application de quelques gouttes et d'autres, devenir hilares en sentant juste le flacon [6].

Références

- [1] Schmutz JL, Trechot P. Signes cliniques de la rosacée. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2014;141:S151-7.
- [2] Cribier B. Physiopathologie de la rosacée. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2014;141:S158-64.
- [3] Parodi A, Drago F, Paolino S et al. Prise en charge thérapeutique de la rosacée. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2011;138:S158-62.
- [4] Hougeir FG. Érythème de la rosacée : un traitement nouveau et efficace. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2014;141:S169-74.
- [5] Cochois I. Soolantra® : premier médicament topique à base d'ivermectine dans le traitement de la rosacée. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015. www.vidal.fr/actualites/16199/soolantra_premier_medicament_topique_a_base_d_ivermectine_dans_le_traitement_de_la_rosacee/
- [6] Lobstein AL, Couic-Marini F. Huile essentielle d'Hélicryse. *Act Pharm*. 2017;56(567):51-4.
- [7] Franchome P, Jollois R, Penoel D. L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques. Bayeux: Roger Jollois; 2001.
- [8] Huile essentielle de cyprès toujours verts. www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-cypres-toujours-vert-aroma-zone?page=library
- [9] Huile essentielle de Lentisque pistachier bio. www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-lentisque-pistachier-bio-aroma-zone?page=library
- [10] Deshayes PH. Rosacée – prise en charge des patients : hygiène et maquillage. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2014;141:S179-83.
- [11] Deshayes P. Comment maquiller après un geste en dermatologie ? In: Béchaux S (dir). Actes pratiques en dermatologie esthétique. Rueil-Malmaison: Arnette; 2012.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Le Cyprès toujours vert possède un profil chimique complexe, ce qui lui permet d'avoir une action lympho- et phlébotonique. Cette HE est contre-indiquée chez les personnes ayant ou ayant eu un cancer hormono-dépendant ou présentant une mastose [7,8].

Le Lentisque pistachier est une autre HE intéressante dans la prise en charge aromathérapique. Elle possède une action constrictive considérable sur les petites dilatations superficielles grâce à ses monoterpènes et sesquiterpènes [7,9].

Le traitement per os

♦ **Les cyclines** possèdent une efficacité à dose antibiotique et à dose non-antibiotique contre la rosacée. Une posologie de l'ordre de 40 mg/jour n'engendre pas de résistance et l'action réside probablement dans l'effet anti-inflammatoire. Les types de rosacée traités sont les formes papulopustuleuses. La tétracycline la plus utilisée est la doxycycline. L'efficacité apparaît en général au bout d'un mois mais le traitement est souvent poursuivi au-delà, pendant environ trois mois. Le patient doit être averti de la nécessité de toujours prendre son médicament avec un grand verre d'eau, mais sans consommer de laitage (risque de chélation), et à distance du coucher (risque d'œsophagite). Sous traitement, il doit, par ailleurs, utiliser une protection solaire.

♦ **Le métronidazole** (Flagyl®), un imidazolé utilisé à la posologie de 200 mg deux fois par jour pendant une semaine, permet de traiter la rosacée papulopustuleuse. Il peut avoir un effet antabuse qui se produit lors de l'absorption concomitante dudit médicament et d'éthanol. Les symptômes ressentis sont : bouffées vasomotrices, vasodilatation, céphalées pulsatiles, nausées, voire vomissements, tachycardie, etc.

♦ **L'aspirine** (acide acétylsalicylique) peut être conseillée pour

essayer de contrer les bouffées vasomotrices. Le patient doit prendre 1 000 mg au cours d'un repas et renouveler la prise six heures après si nécessaire [3].

Soins quotidiens

Le patient atteint de rosacée doit prendre soin quotidiennement de son visage et, pour ce faire, utiliser des produits adaptés.

Le nettoyage du visage

Le lavage du visage doit s'effectuer avec des produits doux possédant une haute tolérance. Il est conseillé d'utiliser des syndets (nettoyants moussants liquides) ou des dermo-nettoyants sans rinçage (eaux micellaires). Les savons et les produits alcoolisés sont déconseillés car trop irritants. Par ailleurs, les gestes doivent être doux et limiter les frottements. Le mieux est d'adopter des mouvements circulaires avec le bout des doigts. De l'eau thermale peut être appliquée après le séchage afin d'apaiser la peau [10].

L'hydratation de la peau

Avant de maquiller le visage, il convient d'appliquer une base hydratante. Il vaut mieux choisir des crèmes dont les formulations sont simples. L'effet hydratant est obtenu en renforçant la barrière cutanée et en favorisant un maintien de l'eau dans l'épiderme [10].

Le maquillage

Le maquillage a pour but d'estomper les imperfections. L'idéal est d'apprendre à couvrir des zones disgracieuses, à unifier le teint et à mettre en valeur les yeux ou la bouche.

L'aspect de la peau doit être corrigé à l'aide de produits adaptés. Les lésions et les zones rouges peuvent ainsi être camouflées à l'aide d'un correcteur de couleur vert ou jaune, à appliquer deux à trois minutes après la crème. Pour

rendre le produit plus souple, il faut le chauffer en le plaçant sur le dos de la main et en le triturant en faisant des mouvements circulaires avec le doigt. Le correcteur de couleur est ensuite positionné à l'aide de l'index droit en tamponnant, l'opération devant être répétée jusqu'à ce que la zone soit couverte (les zones rouges prennent une couleur jaune pâle). Si la lésion est vraiment disgracieuse, il est possible d'appliquer un correcteur vert, puis un correcteur teinté (plus clair que la carnation) quelques minutes après, à l'aide d'un pinceau droit à blush. Après avoir corrigé les zones rouges, le plus important est d'unifier le teint avec un fond de teint ou une poudre minérale qui a l'avantage de favoriser la tenue du maquillage et donne un aspect mat à la peau. Le choix de la teinte est capital. Elle doit être plus foncée que celle du correcteur mais pas trop par rapport à la carnation de la peau saine. L'idéal est de tester le produit au niveau de l'intérieur des poignets. Il est ensuite possible de rajouter du blush.

Pour garantir une bonne tenue au maquillage, de l'eau thermale doit être pulvérisée, puis tamponnée délicatement avec une serviette. La protection solaire est garantie partiellement par le maquillage. Le patient peut aussi utiliser des produits solaires, mais ceux-ci sont souvent mal tolérés : la peau reste collante et présente un aspect blanchâtre quand les doses recommandées sont utilisées. Le meilleur conseil à donner est l'éviction solaire, ainsi que le port d'un chapeau à larges bords et de lunettes de soleil [10,11]. ▀

Implication des pharmaciens dans la vaccination antigrippale

Le pharmacien peut contribuer à la prévention de la grippe en participant à la vaccination antigrippale. Il doit rappeler l'extrême contagiosité de cette maladie, ainsi que l'importance de la vaccination chez les personnes âgées ou fragilisées par des affections chroniques. La prophylaxie reste un objectif prioritaire compte tenu, notamment, des conséquences socio-économiques d'une épidémie.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - grippe ; pharmacien ; vaccin ; vaccination antigrippale

Involvement of pharmacists in influenza immunisation. Pharmacists can contribute to the prevention of influenza by promoting influenza immunisation. They must remind patients of the highly contagious nature of this disease, as well as the importance of the vaccine for the elderly or for people weakened by chronic conditions. Preventive treatment is a priority, particularly given the socio-economic consequences of an epidemic.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - influenza; influenza immunisation; pharmacist; vaccine

Sébastien FAURE^a
Professeur des Universités
Véronique
APAIRE-MARCAIS^a
Professeur des Universités,
praticien attaché
en virologie - CHU Angers
Jacques BUXERAUD^{b,*}
Professeur des Universités

^aUFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

^bFaculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* ; il existe trois genres d'*Influenzavirus*, dénommés A, B et C. Ce sont des virus enveloppés, de forme sphérique dont le génome à acide ribonucléique (ARN) simple brin est segmenté en sept ou huit fragments. Chacun des segments est associé à une nucléoprotéine et à des polymérase. La surface des virus est hérissée de spicules qui sont des glycoprotéines (figure 1). Les virus A et B en présentent deux types :

- l'hémagglutinine, qui permet la fixation du virus au récepteur de la cellule hôte et entraîne la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire ;
- la neuraminidase, qui intervient, par sa fonction sialidase, en détachant les nouveaux virions de la membrane cellulaire.

La nature du génome viral est à la base de la grande variabilité génétique de ces virus par mutations ou échange de segments (réassortiment). Cette variabilité

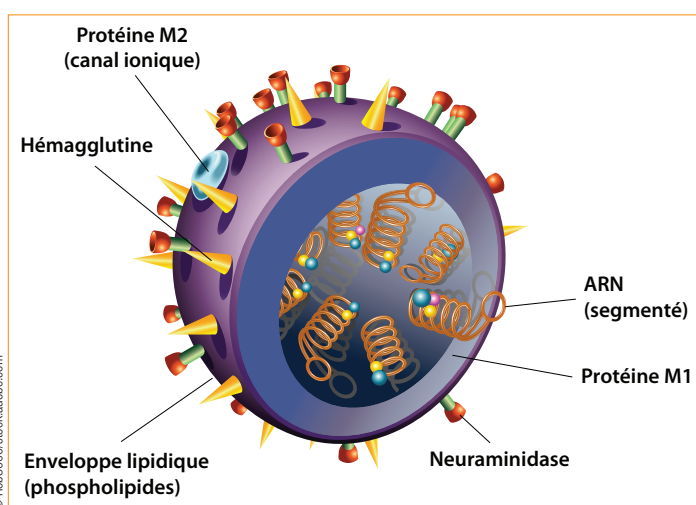


Figure 1. La surface des virus est hérissée de spicules qui sont des glycoprotéines, les virus A et B en présentent deux types, l'hémagglutinine et la neuraminidase.

intéresse particulièrement les deux glycoprotéines de surface des virus A et B, cibles majeures des anticorps. Ainsi, ces virus donnent lieu chaque année à des épidémies saisonnières.

Les virus de type A sont les plus répandus chez les animaux (mammifères et oiseaux) et sont responsables d'épidémies meurtrières et de pandémies. Ils sont divisés en

sous-types définis par le sérotype de leurs glycoprotéines de surface, 16 sérotypes d'hémagglutinines et neuf sérotypes de neuraminidases (H1N1, H3N2, H5N1...).

Les virus de type C ne possèdent qu'une sorte de glycoprotéine regroupant à la fois les fonctions de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. Ils sont responsables d'infections sporadiques.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

| Tableau 1. Variations génétiques. | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Variations génétiques mineures | Variations génétiques majeures |
| Nature de la modification génétique | Mutation | Réassortiment génétique |
| Virus concernés | A, B, C | A |
| Conséquences pour le virus | Nouveaux variants | Nouveaux virus |
| Conséquences pour l'homme | Immunité croisée partielle | Pas d'immunité |
| Conséquences pour les individus | Épidémies | Pandémies |

De nombreuses variations antigéniques

La variabilité antigénique porte sur les antigènes de surface, l'hémagglutinine et la neuraminidase. Deux types de variations sont essentiellement distingués (tableau 1).

♦ **Les variations génétiques mineures**, progressives, encore appelées glissement antigénique ("drift"), concernent les virus A et B alors responsables d'épidémies et de cas sporadiques. Ce sont des variations discrètes résultant de mutations spontanées et ponctuelles au cours de la transcription du génome viral dans la cellule. Ces changements mineurs n'entraînent pas toujours de bouleversements de la structure de l'antigène, mais peuvent aboutir à la sélection de virus proches bien qu'antigéniquement différents. La population résiste plutôt bien à ce nouveau variant.

♦ **Les variations génétiques majeures**, ou cassures antigéniques ("shift"), ne concernent que les virus A humains et animaux. Elles sont les conséquences de changements radicaux de la structure des antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase). Les cassures peuvent être le résultat de réassortiments génétiques (recombinaison entre les génomes de deux virus), donnant naissance à un nouveau virus, ou de l'introduction chez l'homme d'un virus provenant d'un réservoir animal (aviaire, par exemple). Ces variations sont à l'origine des grandes pandémies.

Ces phénomènes expliquent les ruptures d'immunité des individus vis-à-vis des vaccins dont la composition est pourtant actualisée chaque année par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en fonction du contexte épidémiologique.

Une transmission par voie aérienne

Le virus se transmet par voie aérienne d'un individu à un autre, au moyen de microgouttelettes et des particules excrétées par les sujets infectés lorsqu'ils toussent ou éternuent.

Il pénètre dans l'organisme par le rhinopharynx. Après une période d'incubation courte (un à quatre jours), les sujets sont rapidement contagieux, y compris le jour qui précède les symptômes, et le restent environ sept jours, ce qui explique un risque d'extension rapide de la maladie (notamment dans les pays à forte concentration de population).

Le virus de la grippe survit plus longtemps à l'extérieur de l'organisme lorsque le temps est sec et froid, raison pour laquelle les épidémies saisonnières surviennent en hiver dans les climats tempérés.

Des signes cliniques évocateurs

La grippe commune débute brutalement par des signes généraux (frissons, fièvre élevée à 39-40 °C, myalgies, asthénie, céphalées, anorexie), suivis par l'apparition de symptômes locaux comme une

pharyngite, une conjonctivite et un écoulement nasal clair mais inconstant [1,2]. Les signes respiratoires sont dominés par une toux sèche et douloureuse, devenant productive dans un second temps (encadré 1).

Les complications de la grippe

♦ **Les formes compliquées** de la grippe ne sont pas rares. En effet, de fréquentes surinfections bactériennes se superposent liées le plus souvent à : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*. Ces complications s'expriment par la persistance de la fièvre et l'apparition d'une expectoration purulente. Elles peuvent évoluer sous la forme d'une pneumopathie, otite, sinusite ou laryngite, en particulier chez l'enfant.

♦ **La grippe peut engendrer des atteintes extra-respiratoires**, notamment des troubles digestifs (diarrhées) et des douleurs abdominales.

Encadré 1. Les temps de la grippe

- En moyenne, les symptômes durent trois à quatre jours.
- La toux persiste sept à dix jours.
- La fièvre se maintient un à cinq jours, en deux temps qui constituent le "V" grippal : régression spontanée de 24 heures, puis reprise.
- L'asthénie peut durer de quelques jours à plusieurs semaines.

Mortalité due à la grippe en France

- en moyenne, 1 500 à 2 000 personnes décèdent chaque année de la grippe en France.
- 75 % de décès surviennent chez les plus de 65 ans.
- 50 % des décès par grippe sont dus à la présence d'une maladie sous-jacente.

♦ **Le terrain du patient** est en grande partie responsable du tableau clinique. Les complications surviennent particulièrement chez des sujets à risque, comme les personnes âgées, celles qui sont fragilisées par une maladie chronique (asthme, diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO], insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique...), les jeunes enfants et les nourrissons.

♦ **La grippe maligne**, rare, se caractérise par un œdème sévère du poumon déterminant un syndrome de détresse respiratoire aigu quelques jours après le début d'une grippe banale, avec des complications cardiaques, neurologiques et virales. Le pronostic est gravissime. Quand les complications surviennent chez une personne âgée ou fragilisée, une hospitalisation s'avère souvent nécessaire.

Un traitement symptomatique

♦ **Le traitement de la grippe reste surtout symptomatique**, reposant sur la prise d'antalgiques et d'anti-pyrétiques (paracétamol). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoides sont à proscrire. Les antitussifs et les fluidifiants n'ont pas prouvé leur efficacité. Enfin, un apport hydrique suffisant (1,5 litre/jour) est indispensable pour lutter contre la déshydratation liée à la fièvre. Les traitements homéopathiques (Oscillocoquinum®, L52®,

Paragrippe®) peuvent aussi être proposés dans le traitement de la grippe commune.

♦ **Une grippe compliquée sur un terrain à risque peut nécessiter une antibiothérapie** – même en l'absence de surinfection – à base d'amoxicilline, associée ou non à l'acide clavulanique.

Quelques traitements spécifiques

Des traitements spécifiques de la grippe sont apparus depuis quelques années. Leur intérêt est certain si ces molécules antigrippales sont utilisées très tôt, dans les 24 à 48 heures à partir du début des symptômes.

♦ **L'amantadine** (Mantadix®) est active sur les virus de type A mais peut présenter de graves effets secondaires (délires, convulsions, surtout chez les personnes âgées), d'où sa faible utilisation. Elle inhiberait la sortie des acides nucléiques hors de la capsid. De nombreuses résistances ont été décrites.

♦ **Les inhibiteurs de la neuraminidase**, actifs sur les virus A et B, bloquent leur libération et empêchent la dissémination dans les cellules du tractus respiratoire :

- le zanamivir (Relenza®) est utilisé en inhalation (deux par jour pendant cinq jours) mais peut être à l'origine d'une dyspnée et de bronchospasmes qui doivent conduire à l'arrêt de la prescription ;
- l'oseltamivir (Tamiflu®), qui s'administre par voie orale (une gélule deux fois par jour pendant cinq jours), est une prodrogue transformée en produit actif dans l'organisme.

Administrés préventivement ou au tout début de la maladie, les inhibiteurs de la neuraminidase réduisent la durée d'évolution de la grippe et l'intensité des symptômes, cependant, ils restent onéreux.

Les vaccins antigrippaux

Aujourd'hui, la vaccination reste le moyen le plus fiable pour assurer

une prévention de la grippe pendant toute la saison hivernale.

Les vaccins sont des préparations antigéniques dont l'administration à un sujet réceptif induit une réponse immunitaire protectrice et spécifique d'un agent infectieux. Différents types de vaccins grippaux sont disponibles en France.

♦ **Les vaccins inactivés administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde** sont composés d'antigènes purifiés correspondant à 15 µg d'hémagglutinine de chacune des souches suivantes : deux souches de virus de type A (H3N2 et H1N1) et une ou deux souches de virus de type B. Ces vaccins sont pour la plupart produits à partir d'œufs de poule embryonnés. Sont distingués :

- les vaccins à antigènes de surface, composés de neuraminidase et d'hémagglutinine virales purifiées après élimination des autres constituants (Influvac®) ;
- les vaccins à virions fragmentés, constitués de particules obtenues après dissociation du virus par un détergent (Fluarix®tetra®, Immugrip®, Vaxigrip®).

♦ **Le vaccin vivant atténué quadrivalent par voie nasale** (Fluenz Tetra®) est recommandé chez les enfants et adolescent de 24 mois à moins de 18 ans. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées.

La vaccination en pratique

♦ **La protection n'est obtenue que deux à trois semaines après la vaccination, qui doit donc être pratiquée en octobre-novembre**, et la persistance des anticorps protecteurs n'est que de six à douze mois. Il est donc nécessaire de se faire vacciner tous les ans, d'autant plus que les souches virales mutent facilement. La composition du vaccin est donc adaptée chaque année.

Références

- [1] Institut Pasteur. Grippe. www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe
- [2] Organisation mondiale de la santé (OMS). Grippe saisonnière. Aide-mémoire n° 211. Novembre 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/
- [3] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Grippe saisonnière. Bull Epidemiol Hebd. 2016;11-2. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf
- [4] Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. Journal Officiel de la République française du 24 décembre 2016. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033680665&categorieLien=id
- [5] Ordre national des pharmaciens (ONP). Amélioration de la couverture vaccinale : 6 Français sur 10 favorables à la vaccination contre la grippe par les pharmaciens. Communiqué de presse. 4 octobre 2016. www.ordre.pharmacien.fr/content/download/294281/1517774/version/2/file/CP+Vaccination+pharmaciens+Vdef.pdf
- [6] Décret n° 2017-985 du 10 mai 2017 relatif à l'expérimentation de l'administration par les pharmaciens du vaccin contre la grippe saisonnière. Journal Officiel de la République française du 11 mai 2017. www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/10/2017-985/jo/texte
- [7] Arrêté du 10 mai 2017 pris en application de l'article 66 de la loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. Journal Officiel de la République française du 11 mai 2017. www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/10/AFSS1713194A/jo/texte/fr

Références

[8] Code de la Sécurité sociale. www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189

[9] Article L. 1435-8 du Code de la santé publique. www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025012731&dateTexte=&categorieLien=cid

[10] Ordre national des pharmaciens (ONP). L'expérimentation de la vaccination contre la grippe par les pharmaciens d'officine pourra débiter à l'automne 2017 ! 12 mai 2017. www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/L-experimentation-de-la-vaccination-contre-la-grippe-par-les-pharmaciens-d-officine-pourra-debuter-a-l-automne-2017-!

En février, l'OMS émet une recommandation sur les souches qui doivent composer le vaccin destiné à l'hémisphère nord. Les enfants à partir de 6 mois peuvent également être vaccinés mais le schéma de vaccination sera de deux demi-doses à un mois d'intervalle.

♦ **Des réactions locales peuvent apparaître** : douleur et inflammation au site d'injection, de faible intensité, durant deux à trois jours. Les vaccins antigrippaux ne peuvent absolument pas provoquer la grippe car ils sont élaborés à partir de virus inactivés. Si le patient se plaint de symptômes grippaux suite à l'injection, cela peut être lié à une infection par un autre agent pathogène qui provoque un syndrome pseudogrippal ou au fait que le vaccin n'a pas eu le temps d'agir en période d'épidémie ou bien encore que la vaccination a été faite en période d'incubation du virus.

Les recommandations du calendrier vaccinal

Les recommandations concernant le vaccin contre les virus grippaux saisonniers évoluent en fonction des données épidémiologiques et faire l'objet de recommandations actualisées non incluses dans le calendrier vaccinal [3].

♦ **Recommandations générales** : la vaccination est recommandée chaque année pour les personnes de 65 ans et plus.

♦ **Recommandations particulières** : les femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse ; les patients, à partir de l'âge de 6 mois, atteints de pathologies à risque ; les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur 40 kg/m² ; les sujets séjournant dans un établissement de soins de suite ; l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave.

♦ **En milieu professionnel** : professionnels de santé et tout

Le réseau de surveillance de la grippe

♦ **Les groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG)** sont composés de praticiens de ville qui, notamment, effectuent des prélèvements nasopharyngés.

♦ **La coordination nationale des GROG et les centres nationaux de référence (CNR)**, basés à Lyon et Paris, ont pour rôle d'informer de la situation les autorités de santé telles que la Direction générale de la santé et l'Institut de veille sanitaire.

♦ **Le réseau de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la surveillance de la grippe** rassemble 112 centres nationaux de la grippe dans 83 pays. Il est chargé de contrôler les virus en circulation chez l'homme et d'identifier rapidement les nouvelles souches. L'OMS recommande chaque année la composition du vaccin pour les hémisphères nord et sud afin qu'il soit efficace contre les trois ou quatre souches les plus virulentes en circulation.

personnel en contact régulier avec des sujets à risque de grippe sévère ; le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs. Les personnels soignants ont un risque majoré de contracter la grippe. La vaccination présente, pour eux, un intérêt à titre individuel, d'autant que l'efficacité vaccinale est largement démontrée chez les adultes en bonne santé, mais permet aussi une protection indirecte des patients. En effet, les infections nosocomiales peuvent avoir des conséquences graves en milieu hospitalier.

La vaccination antigrippale à l'officine

Comme le mentionne la loi de financement de la Sécurité sociale 2017, le directeur général de l'Agence régionale de santé (ARS) peut autoriser, à titre expérimental et pour une durée de trois ans, l'administration par les pharmaciens d'officine du vaccin contre la grippe saisonnière aux personnes adultes [4,5]¹.

Les conditions de mise en œuvre de cette expérimentation ont été précisées en mai dernier [6,7]. Elle débute dans deux régions, Nouvelle-Aquitaine et Auvergne-Rhône-Alpes. Les pharmaciens volontaires doivent adresser une demande au directeur général de

leur ARS, en mettant le conseil régional de l'Ordre des pharmaciens en copie, et l'accompagner d'une attestation de conformité au cahier des charges et d'une attestation de formation.

Dans ce cadre, il est dérogé aux règles de facturation et de tarification mentionnées aux articles L. 162-16-1 et L. 162-38 du Code de la Sécurité sociale qui concernent les honoraires et rémunérations dus aux pharmaciens par les assurés sociaux et l'Assurance maladie [8]. Plus précisément, l'administration du vaccin par les pharmaciens est financée par le fonds d'intervention régional prévu à l'article L. 1435-8 du Code de la santé publique [9].

La rémunération pour la préparation et l'administration du vaccin est de : 4,50 € par personne vaccinée bénéficiant d'une prescription médicale et 6,30 € par personne vaccinée bénéficiant d'un bon de renouvellement de prise en charge émis par l'Assurance maladie. Chaque pharmacie participant à l'expérimentation recevra 100 € au titre du dédommagement lié aux contraintes spécifiques qui y sont liées, pour chaque pharmacien ayant réalisé au moins cinq vaccinations au sein de l'officine [10]. Au bout des trois années d'expérimentation, un rapport d'évaluation devra être réalisé par le gouvernement et transmis au parlement. ▶

Note

¹ L'expérimentation de la détention par les médecins généralistes du vaccin contre la grippe saisonnière a été rejetée par le Conseil constitutionnel, qui a estimé que ce point n'avait pas de place dans une loi de financement.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Prise en charge de dispositifs médicaux de perfusion à domicile

Les modalités de la prise en charge des dispositifs de perfusion à domicile ont récemment été modifiées. Cette nouvelle réglementation permet de mieux encadrer les facturations du pharmacien d'officine, d'assurer un suivi renforcé des prestations et de limiter les dépenses de santé.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - forfait ; perfusion à domicile ; réglementation ; tarification

Vincent REYT
Docteur en pharmacie

30 avenue
Sainte-Claire-Deville,
87410 Le Palais-sur-Vienne,
France

Management of medical devices for home infusion. The guidelines for the management of home infusion devices have recently been modified. They aim to improve the regulation of community pharmacists' billing, ensure greater monitoring of services and limit health care spending.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - flat rate; home infusion; rate structure; regulations

Adresse e-mail :
reyt.vincent@gmail.com
(V. Reyt).

Une nouvelle facturation des dispositifs de perfusion à domicile a été mise en place à compter du 1^{er} mai 2016 [1]. La radiation des anciens codes LPPR (liste des produits et prestations remboursables) et l'apparition de nouveaux forfaits ont radicalement modifié les habitudes à l'officine. Les dispositifs ne peuvent plus être facturés à l'unité (pose, rinçage, pied à sérum, etc.) et sont dès lors inclus dans 23 forfaits. Les perfusions à domicile et la nutrition parentérale, moins représentée à l'officine, sont concernées.

Forfaits

Différents forfaits ont été mis en place. Ils peuvent être cumulables entre eux ou non, et sont déclinés suivant le mode d'administration : par gravité, diffuseur ou système actif électrique [1,2]. La perfusion par gravité est la plus couramment rencontrée à l'officine.

Cinq types de forfaits existent : les forfaits d'installation, de suivi, de consommables et d'accessoires, d'entretien inter-cure, et de consommables et accessoires pour la transfusion de produits sanguins

labiles. Selon un principe général, la mise en œuvre d'une perfusion à domicile implique la facturation de trois forfaits cumulables lors de la première semaine : installation, suivi et consommables, excepté pour les perfusions par gravité qui incluent installation et suivi dans le même forfait (tableaux 1 et 2).

Forfaits d'installation, PERFADOM 1 à 6

Les forfaits d'installation doivent être facturés une seule fois lors de la mise en place de la perfusion à domicile, sauf pour les perfusions par diffuseur ou système électrique passif (pompe ou pousse-seringue). Dans ce dernier cas, un second forfait d'installation (PERFADOM 2 ou 5) peut être facturé après un délai de quatre jours minimum sans perfusion et un forfait de première installation (PERFADOM 1 ou 4) peut l'être après une période de 26 semaines sans perfusion. Les forfaits de première installation par gravité (PERFADOM 6) peuvent, quant à eux, être refacturés six semaines après la dernière perfusion.



Selon un principe général, la mise en œuvre d'une perfusion à domicile implique la facturation de trois forfaits cumulables lors de la première semaine : installation, suivi et consommables.

| Tableau 1. Récapitulatif de l'ensemble des forfaits de perfusion à domicile [2]. | | | | |
|--|-------------|---------|--------------------------------------|--------|
| Catégorie | Nom | Code | Libellé court | Tarifs |
| Installation | PERFADOM 1 | 1176882 | PERFADOM1-I1-SA-ELEC | 390 |
| | PERFADOM 2 | 1159062 | PERFADOM2-I2-SA-ELEC | 180 |
| | PERFADOM 3 | 1183570 | PERFADOM3-I-REMPLE-SA-ELEC | 180 |
| | PERFADOM 4 | 1164778 | PERFADOM4-I1-DIFF | 250 |
| | PERFADOM 5 | 1191108 | PERFADOM5-I2-DIFF | 115 |
| | PERFADOM 6 | 1172619 | PERFADOM6-IS-GRAV | 50 |
| Suivi | PERFADOM 7 | 1178556 | PERFADOM7-S-SA-ELEC | 110 |
| | PERFADOM 8 | 1179165 | PERFADOM8-S-DIFF | 50 |
| Consommables et accessoires | PERFADOM 10 | 1116934 | PERFADOM10-C-SADIFF=1/S | 39 |
| | PERFADOM 11 | 1140068 | PERFADOM11-C-SADIFF=2à3/S | 78 |
| | PERFADOM 12 | 1166808 | PERFADOM12-C-SADIFF=4à6/S | 175,50 |
| | PERFADOM 13 | 1104629 | PERFADOM13-C-SADIFF=1/J | 269 |
| | PERFADOM 14 | 1140690 | PERFADOM14-C-SADIFF=2/J | 511 |
| | PERFADOM 15 | 1177893 | PERFADOM15-C-SADIFF=3/J | 726 |
| | PERFADOM 16 | 1114881 | PERFADOM16-C-SADIFF>3/J | 915 |
| | PERFADOM 17 | 1185160 | PERFADOM17-C-GRAV<15/28J | 11,80 |
| | PERFADOM 18 | 1121326 | PERFADOM18-C-GRAV=1/J | 83 |
| | PERFADOM 19 | 1143279 | PERFADOM19-C-GRAV=2/J | 157 |
| Entretien | PERFADOM 21 | 1103392 | PERFADOM21-ENTRETIEN-VC-SF-PICC | 10 |
| | PERFADOM 22 | 1170419 | PERFADOM22-ENTRETIEN-VC-PICC-LINE | 19,50 |
| Transfusion | PERFADOM 23 | 1137095 | PERFADOM23-TRANSFUSION-de-PSL-en-EFS | 20 |

I : installation ; C : consommables ; DIFF : diffuseur ; GRAV : gravité ; ELEC : système actif électrique ; S : suivi ; SA : système actif.

| Tableau 2. Comprendre le forfait en déchiffrant son libellé court. | |
|--|---|
| Libellé | Explication |
| PERFADOM | Perfusion à domicile |
| Numéro de forfait | De 1 à 23 |
| Qualité du forfait | I : installation S : suivi C : consommables |
| Mode d'administration | SA : système actif ELEC : système actif électrique DIFF : diffuseur GRAV : gravité |
| Fréquence d'administration pour les accessoires et consommables | / J ou / S : par jour ou par semaine |

Exemple : PERFADOM 20-C-GRAV>2/J = forfait hebdomadaire de consommables et d'accessoires de la perfusion à domicile par gravité pour une prescription de plus de deux perfusions par jour pendant sept jours.

Forfaits de suivi, PERFADOM 7 à 8

Les forfaits de suivi, hebdomadaires, ne concernent que les perfusions par diffuseur ou système électrique actif. Ils peuvent être cumulés avec les forfaits d'installation correspondants.

Forfaits de consommables et d'accessoires, PERFADOM 10 à 20

Comme les précédents, la facturation des formations de consommables et d'accessoires est hebdomadaire, hormis pour PERFADOM 17 (moins de 15 perfusions par gravité pour 28 jours) qui se tarifie par perfusion.

Ces forfaits sont choisis suivant le type de perfusion et le nombre de perfusions par semaine ou par jour. Ils sont cumulables avec les forfaits d'installation et de suivi.

Facturation

Quelques principes généraux de facturation doivent être connus par le pharmacien d'officine.

La perfusion

Plusieurs produits administrés par le même site d'injection sont considérés comme une unique perfusion [2]. Une perfusion sur plusieurs jours sans changement de consommables est également comptée comme une perfusion.

Les injections sous-cutanées d'une durée inférieure à 15 minutes ne sont pas retenues comme perfusion

et sont exclues de cette tarification. Enfin, les perfusions par diffuseur d'une durée supérieure à 30 minutes et celles par système actif électrique d'une durée supérieure à 60 minutes sont incluses dans cette réglementation.

La facturation

Semblable aux locations, la facturation des perfusions à domicile s'effectue comme un service, avec une date de début et de fin [2]. Le début correspond au jour de la première perfusion à domicile du patient. Cela signifie que la tarification ne peut avoir lieu qu'à échéance de la période hebdomadaire (J+6, J+13, etc.).

Les prescriptions

À l'heure actuelle, aucune prescription spécifique n'est obligatoire pour la tarification des dispositifs de perfusion à domicile.

Cependant, l'Assurance maladie recommande l'utilisation, en ville comme à l'hôpital, d'un "formulaire de prescription de perfusion à domicile".

Ce dernier, disponible sur Ameli [3], permet au pharmacien d'officine de type, la fréquence et le nombre de perfusions.

Cas de comptoir

Un patient présente une ordonnance pour des perfusions par gravité d'un antibiotique sur une durée de quatre semaines après dilution dans un sérum.

- ♦ **La posologie** est la suivante :
 - trois perfusions par jour pendant sept jours ;
 - deux perfusions par jour la semaine suivante ;
 - une perfusion par jour la troisième semaine ;
 - une perfusion tous les deux jours la dernière semaine.

♦ **Forfait installation et suivi** : PERFADOM 6 ; toujours une quantité = 50 €.

En pratique

Il ne faut pas hésiter à demander conseil à son fournisseur informatique pour le paramétrage des différents forfaits et le rattachement des codes LPPR.

♦ Première semaine :

- PERFADOM 20 : > deux perfusions par jour ;
- une semaine = une quantité = 223 € ;
- délivrance de 21 sets.

♦ Deuxième semaine :

- PERFADOM 19 : deux perfusions par jour ;
- une semaine = 1 quantité = 157 € ;
- délivrance de 14 sets.

♦ Troisième semaine :

- PERFADOM 18 : une perfusion par jour ;
- une semaine = 1 quantité = 83 € ;
- délivrance de 7 sets.

♦ Dernière semaine :

- PERFADOM 17 : une perfusion pour deux jours (ce forfait se facture à la perfusion et non à la semaine) ;
- trois perfusions = 3 x 11,80 € = 35,40 € ;
- délivrance de trois sets.

Tarification normale des antibiotiques et des sérum.

Délivrance sans tarification du pied à sérum et des 45 sets.

Conclusion

Afin de garantir la traçabilité des produits, les dispositifs peuvent être facturés gratuitement au nom du patient. Le pharmacien pourra être aidé dans cette démarche par son fournisseur informatique. ▶

Références

[1] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Arrêté du 12 avril 2016 portant modification des modalités de prise en charge de dispositifs médicaux de perfusion à domicile et prestations associées visées sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République française du 16 avril 2016. www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/4/12/AFSS1607527A/jo

[2] Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam). Circulaire CIR-12/2016. LPP - Titre I - Chapitre I - section 2. Nouvelle nomenclature applicable à la perfusion à domicile. www.mediam.ext.cnamts.fr/amel/cons/CIRCC/2016/CIR-12-2016.PDF

[3] Formulaire de prescription de perfusion à domicile (ville ou hôpital). www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Perf_domicile.pdf

L'entretien des voies veineuses centrales

Des forfaits sont prévus pour l'entretien inter-cure des voies centrales si elles ne sont pas sollicitées pendant sept jours : PERFADOM 21, mais aussi 22 si le cathéter central est inséré par voie périphérique (Picc Line).

Prévention de la carie dentaire

La carie est une maladie infectieuse multifactorielle. La prévention précoce donne de bons résultats. Le pharmacien contribue à la sensibilisation et l'éducation des patients, notamment de ceux présentant des facteurs de risque.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - carie dentaire ; fluor ; hygiène bucco-dentaire ; indice carieux ; maladie carieuse

Preventing dental caries. Dental caries is a multifactorial infectious disease. Early prevention gives good results. Pharmacists can help to raise awareness and educate patients, notably those presenting risk factors.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - caries disease; caries index; dental caries; fluoride; oral health

Jacques BUXERAUD
Professeur des Universités

Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

En France, la santé bucco-dentaire des jeunes générations s'est améliorée depuis trois décennies. Dorénavant, les caries touchent préférentiellement les enfants issus de milieux socio-économiques défavorisés ou ayant un faible accès aux soins. Ces populations sont notamment victimes d'une recrudescence des caries rampantes des incisives, le "syndrome de la carie du biberon", ainsi nommé car associé au biberon de lait ou de boisson sucrée laissé à la disposition de l'enfant durant la journée ou la nuit.

La prévalence de la carie augmente ensuite à l'adolescence, à la faveur de certains facteurs de risques (orthodontie, alimentation), et d'une manière générale chez le jeune adulte, avant la stabilisation professionnelle, car celui-ci n'a pas accès facilement aux soins dentaires (faible revenus, absence de mutuelle). C'est d'ailleurs pour cette raison que le dispositif MT'dents a été récemment étendu jusqu'à l'âge de 24 ans (encadré 1) [1-3].

Enfin, la recrudescence des caries radiculaires chez la personne adulte, voire âgée (traitement médicamenteux sialoprive, récession gingivale exposant les racines) nécessite une approche préventive adaptée.

Encadré 1. MT'dents, un examen bucco-dentaire de prévention pour les jeunes [3]

MT'dents est un dispositif qui repose sur la prise en charge, sans avance de frais, par l'Assurance maladie, d'un examen de prévention réalisé chez le dentiste. Prévu initialement dans l'année suivant le 9^e, 15^e et 18^e anniversaire, il a récemment été étendu aux 21^e et 24^e anniversaire. Ces dispositions entreront en vigueur dès le 1^{er} janvier 2018.

La maladie carieuse

La maladie carieuse est une pathologie infectieuse multifactorielle et transmissible qui se manifeste symptomatiquement par des lésions carieuses [1,4,5]. Elle se caractérise par une dissolution lente et localisée des substances minérales dentaires (émail, ciment, dentine) sous l'action des acides bactériens produits par la plaque dentaire. Ce processus de dissolution, appelé déminéralisation, évolue de la lésion carieuse primaire à la formation d'une lésion carieuse cavitaire qui devient douloureuse dès que la pulpe dentaire est atteinte.

Une maladie multifactorielle

La maladie carieuse est dite "multifactorielle" car son apparition et son développement sont liés à trois principaux facteurs étiologiques : la présence de bactéries cariogènes, celle de glucides fermentescibles par ces mêmes bactéries et une réponse de l'hôte insuffisante. Le niveau socio-économique et un déficit d'éléments protecteurs – le fluor contenu dans le dentifrice et la désorganisation de la plaque dentaire opérée par un brossage quotidien – contribuent également à sa survenue.

Bactéries cariogènes et "sucres"

La présence de bactéries cariogènes dans la cavité buccale est l'un des facteurs primordiaux de formation des caries. Plusieurs agents présents naturellement dans la plaque dentaire sont impliqués (*Streptococcus*, *Lactobacillus* et *Actynomices*) mais les deux principaux sont *Streptococcus mutans* (bactérie cocci Gram+) et *Lactobacillus casei*.

Les bactéries utilisent les glucides de l'alimentation et les transforment en acides pour produire de l'énergie nécessaire à leur survie : ce processus, appelé glycolyse, est à l'origine

Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

des phénomènes de déminéralisation de l'émail. En effet, les bactéries produisent des acides organiques abaissant le pH dès qu'elles sont en présence de glucides fermentescibles. Lorsque le pH de la cavité buccale passe en dessous de 5,5, l'acidité déminéralise la surface de l'émail. Puis, le pH augmente, les conditions buccales s'améliorent et une phase réparatrice permet sa reminéralisation. En apportant calcium et phosphate, la salive, grâce à son pouvoir tampon, favorise la réparation amélaire lors de la remontée du pH.

Cette alternance de phases dynamiques et physiologiques de déminéralisation et de reminéralisation s'équilibre *a priori* sans entraîner un développement carieux. Mais dans certaines conditions – grignotages répétés dans la journée et consommation de boissons sucrées en dehors des repas par exemple –, il se produit une rupture de l'équilibre qui favorise la déminéralisation, premier stade du processus carieux.

Ainsi, au fur et à mesure, les bactéries de la plaque dentaire déminéralisent l'émail, puis la dentine avant d'infecter la pulpe dentaire jusqu'à l'apex de la dent, ce qui crée, dans

les stades les plus ultimes, un abcès, voire une pulpite.

Facteurs favorisants

Dans la cavité buccale, il existe un équilibre entre les dents, les bactéries, l'alimentation et le temps. Lorsqu'il n'est plus respecté, les processus de déminéralisation sont plus nombreux, la salive est "débordée" et ne peut plus neutraliser l'acidité : la carie se développe. Les causes de ce déséquilibre sont multiples et varient d'un individu à l'autre.

♦ **La flore bactérienne** : une flore riche en bactéries cariogènes (*Streptococcus mutans*) augmente la production d'acides.

♦ **L'hygiène bucco-dentaire** : inadéquate ou insuffisante, elle favorise l'accumulation de plaque au niveau des surfaces dentaires et augmente le risque carieux.

♦ **Le temps** : la durée et la fréquence des attaques acides auxquelles est soumis l'émail sont importantes.

♦ **Le régime alimentaire** : un apport de glucides trop important ou fréquent (grignotage) augmente le risque carieux.

♦ **La denture** : certaines anomalies de l'émail le rendent plus sensible aux attaques acides telles qu'une structure minérale des dents (dents de lait), des parties difficiles à nettoyer, le port de prothèses et d'appareils orthodontiques, la présence d'espaces interdentaires et de sillons. Les premières molaires permanentes ne sont pas hautement minéralisées lors de leur éruption (vers 6 ans) et sont donc considérées à risque carieux pendant deux ans, temps de leur minéralisation post-éruptive. Le phénomène est identique pour les deuxième molaires (12 ans) et dure quatre ans.

♦ **Les déficits salivaires** : les hyposalies constituent un facteur de risque supplémentaire.

La Haute Autorité de santé (HAS) a défini plusieurs populations "cibles"

auprès desquelles il est important de renforcer les démarches préventives (encadré 2).

Les indicateurs de carie

Pendant des décennies, l'indice CAO a servi de référence dans les études épidémiologiques [4]. Une nouvelle approche du diagnostic de la maladie carieuse est dorénavant utilisée, l'ICDAS II (*International Caries Detection and Assessment System II*), qui est plus fine et permet de définir un plan de traitement mieux adapté [6].

Indice CAO

L'indicateur le plus couramment utilisé pour suivre l'évolution de la santé bucco-dentaire chez les enfants et les adolescents est l'indice CAO qui est la moyenne qui résulte du nombre total des dents cariées (C), absentes (A) pour cause de caries et obturées (O) définitivement d'une population donnée, divisée par le nombre de personnes examinées. Le CAO individuel est la somme des trois composantes C, A et O, recueillies de façon distincte. À 12 ans, seules les dents permanentes sont prises en compte pour le mesurer. À 6 ans, l'indice CAO mixte, qui inclut aussi les dents temporaires, est utilisé. Le pourcentage d'enfants indemnes de toute carie correspond au CAO égal à zéro.

Indicateurs ICDAS et ICDAS II

Les critères ICDAS ont été élaborés en 2001, modifiés en 2005, puis renommés ICDAS II. Cet indicateur est un système visuel à double codage. Un premier code identifie les lésions non-cavitaires (restaurations ou scellements) et un second, l'état carieux approprié (tableau 1), ce qui évite toute surestimation du taux de sujets indemnes.

Les deux systèmes de codage sont désormais associés pour évaluer l'ICDAS II. Par exemple, une dent porteuse d'une restauration

Encadré 2. Personnes à risque carieux et populations "cibles" pour la prévention des caries

♦ **Personnes à risque carieux** : sujet polycarié avec flore buccale riche en *Streptococcus mutans* ; personne âgée avec collets dentaires dénudés par la récession gingivale ; patient sous traitement médicamenteux sialoprive ou radiothérapie ; porteur de prothèse partielle ou d'appareil orthodontique ; handicapé moteur pouvant difficilement se brosser les dents ; personne se brossant les dents irrégulièrement ou inefficacement ou grignotant en dehors des repas de façon fréquente et régulière ; sujet ayant une salive à faible pouvoir tampon de façon naturelle.

♦ **Populations "cibles" auprès desquelles il est important de renforcer les démarches préventives** : femme enceinte et petit enfant ; enfant d'environ 3 ans entrant en école maternelle ; enfant scolarisé de 6, 9, 12 et 15 ans ; enfant et adolescent porteur d'un handicap ou souffrant d'une pathologie chronique ou à risques, au domicile, à l'école ou en institution ; enfant et adolescent en situation difficile ; personne âgée.

Tableau 1. Double codage pour l'évaluation du critère ICDAS II.

| | Intérêt | Critères d'évaluation |
|--|--|---|
| Code pour les restaurations/scelléments | Identification des lésions non-cavitaires telles que restaurations et scelléments | 0 = face saine, sans restauration ni scellement 1 = scellement partiel 2 = scellement entier 3 = restauration réalisée avec des matériaux esthétiques 4 = restauration à l'amalgame 5 = couronne métallique (métal non précieux) 6 = couronne céramique, céramo-métallique, en or ou facette ou inlay ou onlay ou autres matériaux de restauration 7 = perte ou fracture de la restauration 8 = restauration temporaire 9 = autres cas |
| Code d'évaluation visuelle des lésions carieuses | Classification des lésions carieuses selon une échelle numérique simple et logique en six scores ; il existe des variations progressives entre les signes visuels associés à chaque code | 0 = surface dentaire saine 1 = premier changement visuel de l'émail après séchage 2 = changement visuel net de l'émail sans séchage 3 = rupture localisée, cavité de l'émail 4 = zone sombre dans la dentine sous-jacente visible à travers l'émail 5 = cavité distincte avec dentine visible 6 = cavité de grande étendue avec dentine visible |

ICDAS : International Caries Detection and Assessment System.

amalgame et présentant une cavité extensive avec exposition dentinaire sera codée 4 pour la restauration amalgame et 6 pour la cavité franche et une dent sans restauration et présentant une cavité franche codée 06. Ce système permet également de définir, pour les différents codes, les recommandations de prise en charge adaptée. La finesse du diagnostic apportée par cette classification permet au clinicien de prendre en charge les lésions carieuses superficielles par des traitements reminéralisants (codes 0, 1 et 2 sur face saine) pour préserver les tissus dentaires et réserver les interventions restauratrices avec la fraise, les amalgames et les composites aux cas d'altération irréversible du tissu dentaire.

Comment prévenir les caries

La prévention de la carie dentaire, maladie multifactorielle, repose sur plusieurs axes.

Apport de fluor

Le fluor joue un rôle régulateur dans l'équilibre entre déminéralisation et reminéralisation. En effet, si les fluorures sont apportés régulièrement et en concentration suffisante, le processus de reminéralisation de l'émail

est favorisé et la déminéralisation est inhibée. L'utilisation des fluorures topiques a un rôle majeur dans la prévention de la carie par rapport à celle du fluorure systémique. Le fluor topique :

- renforce l'émail face aux attaques acides en formant une couche résistante de fluorure de calcium à sa surface (réservoir en fluor pH-dépendant) ;
- diminue la déminéralisation en abaissant le seuil critique de fuite des ions calcium et phosphate à pH 4,6 ;
- stimule la reminéralisation en favorisant la précipitation des ions minéraux à la surface de l'émail (OH⁻, F⁻, PO₄³⁻...).

Fluorure d'amines

Dans les dentifrices, l'action des ions fluorures peut être renforcée, comme l'illustre le cas du fluorure d'amines dont les fonctions amines ont démontré une activité antibactérienne sur les bactéries cariogènes et une activité tensio-active pour accélérer la répartition du fluor sur l'ensemble des surfaces. Ces effets constituent les caractéristiques de l'efficacité élevée dans la prévention de la carie des préparations en contenant, qui a été démontrée au plan clinique.

Les fluorures d'amines possèdent des propriétés qui vont au-delà de l'action de l'ion fluor :

- dispersion très rapide dans la cavité buccale et sur toutes les surfaces en raison de leur caractère tensioactif ;
- fixation rapide et en quantité importante sous forme d'un réservoir de fluorure de calcium en raison d'un pH légèrement acide ;
- biodisponibilité prolongée dans la cavité buccale ou sur la plaque dentaire ;
- affinité prononcée pour la plaque dentaire ;
- forte activité bactériostatique et bactéricide.

Neutraliseur d'acides et fluor

Dans les dentifrices, les ions fluorures peuvent aussi être associés à une molécule (arginine et composé calcique) renforçant l'action de la salive sur la neutralisation des acides produits par la glycolyse. L'efficacité clinique de cette nouvelle technologie sur la prévention des lésions carieuses sur de larges populations (plus de 5 000 sujets) a été démontrée par des études cliniques randomisées en double aveugle : 20 % de réduction supplémentaire de nouvelles caries par

Références

- [1] L'assurance maladie. Carie dentaire. 15 décembre 2016. www.ameli-sante.fr/carie-dentaire/quest-ce-qu'une-carie.html
- [2] L'assurance maladie. Carie dentaire : des examens de prévention bucco-dentaire. 9 janvier 2017. www.ameli-sante.fr/carie-dentaire/mt-dents.html
- [3] Arrêté du 19 avril 2017 relatif à la nature et aux modalités de l'examen bucco-dentaire de prévention pour les jeunes dans l'année qui suit leur vingt et unième et leur vingt-quatrième anniversaires. Journal Officiel de la République française du 25 avril 2017. www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/4/19/AFS1709690A/jo/texte
- [4] Muller-Bolla M. Épidémiologie de la carie et indicateurs de carie. Clin. 2015;338:S4-8.
- [5] Muller-Bolla M, Courson F, Doméjean S. La cariolgie : comprendre les bases de la cariolgie en 10 points (partie I). L'information dentaire. 2015;20:16-23.
- [6] Truffinet A. ICDAS : utilisation rationnelle et clinique pour l'omnipraticien. Clin. 2015;338:S9-12.
- [7] Pierre A. Apport d'une nouvelle technique neutralisant les acides de la plaque dentaire dans la lutte contre la maladie carieuse. Clin. 2015;338:S13-17.
- [8] Muller-Bolla M, Doméjean S. Dentifrice fluoré : quand le recommander ? Lequel ? Quelques conseils fondés sur les dernières preuves scientifiques. Clin. 2016;347:309-11.
- [9] Dos Santos APP, Nadanovski P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of pre-school children. Commun Dent Oral Epidemiol. 2013;41(1):1-12.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

rapport à un dentifrice fluoré apportant déjà 25 % de réduction [7].

L'apport de fluor en pratique

La prévention de la maladie carieuse repose sur une hygiène bucco-dentaire stricte et quotidienne, mais en cas de risque accru, d'autres solutions existent.

Brossage biquotidien avec un dentifrice fluoré

Quel que soit le niveau de risque, la mesure la plus efficace de prévention des lésions carieuses repose sur un brossage, au minimum biquotidien, des dents avec un dentifrice ayant une teneur en fluor adaptée à l'âge [8]. Le rinçage réduirait l'effet du dentifrice fluoré. Il suffit de recracher l'excès présent en bouche [9].

♦ **Dès l'apparition des premières dents** (vers l'âge de 6 mois), un apport de fluorures est recommandé à l'aide d'une brosse à dents imprégnée d'une quantité très faible de dentifrice fluoré à 500 ppm au maximum.

♦ **Dès l'apparition des premières molaires temporaires (vers 12-18 mois)**, un brossage au moins quotidien avec un dentifrice fluoré à 500 ppm au plus est conseillé (quantité équivalente à la grosseur d'un petit pois).

♦ **À partir de 3 ans**, un brossage biquotidien avec un dentifrice fluoré dosé à 500 ppm est recommandé.

♦ **Les enfants de plus de 6 ans** doivent utiliser des dentifrices contenant 1 000 à 1 500 ppm de fluor en brossage biquotidien. En cas de risque carieux élevé, un dentifrice à plus forte teneur en fluor peut être prescrit : 2 500 ppm à partir de 10 ans et 5 000 ppm dès 16 ans.

♦ **Le brossage doit être assisté par un adulte**, en fonction des capacités de l'enfant, afin de vérifier la qualité et la durée du brossage (temps de contact fluor/dent), et de limiter l'ingestion de dentifrice.

Utilisation de bains de bouche fluorés

Les bains de bouche fluorés peuvent être utilisés par les enfants de plus de 6 ans en âge de recracher ou lors d'épisodes de risque carieux augmenté comme dans le cadre d'un traitement orthodontique.

Apport de fluor par voie orale

♦ **Chez l'enfant à risque carieux élevé**, des thérapeutiques fluorées complémentaires aux mesures d'hygiène bucco-dentaire peuvent être administrées par voie orale. L'objectif est de renforcer la concentration salivaire du fluor, qui repassera dans la salive après métabolisation digestive.

♦ **Toute prescription de supplémentation fluorée doit être précédée d'un bilan des apports fluorés quantifiables**, une seule source de fluorures par voie systémique devant être administrée. Ainsi, lorsque l'eau consommée a une teneur en fluor supérieure à 0,3 mg/L, une thérapeutique complémentaire ne doit pas être prescrite. Il est aussi possible de proscrire l'utilisation de cette eau pour la préparation des biberons, consommer de l'eau embouteillée ayant une teneur en fluor inférieure ou égale à 0,3 mg/L et supplémenter l'enfant. Lorsque la famille utilise du sel de table fluoré, il en va de même : les comprimés ou gouttes fluorés ne sont pas indiqués.

♦ **La supplémentation peut commencer dès l'apparition des premières dents**, à la posologie de 0,05 mg de fluor/jour et par kilo de poids corporel. Il convient de ne pas dépasser 1 mg par jour tous apports fluorés ingérés confondus, afin d'éviter la survenue d'une fluorose (surdosage en fluor se manifestant par des taches irréversibles sur l'émail). L'administration de comprimés est à privilégier par rapport à celle de gouttes car ils peuvent être sucés (dès que l'enfant

en est capable) et rester ainsi plus longtemps en contact avec les surfaces dentaires.

Application de vernis fluorés

L'application de topiques à haute concentration de fluor (22 600 ppm) pour la prévention des lésions carieuses par le chirurgien-dentiste a également démontré son efficacité clinique chez les patients à risque. Ces thérapeutiques favorisent la formation d'un réservoir fluoré à la surface des dents qui agit pendant plusieurs mois.

♦ **Les vernis fluorés** doivent être appliqués tous les trois ou six mois. Ils sont utilisables chez l'enfant, que sa denture soit temporaire ou permanente.

♦ **Les gels à haute concentration de fluor** (20 000 ppm) sont indiqués en brossage ou en gouttière chez les patients sous radiothérapie, selon les protocoles des services de cancérologie.

Scellement de sillons

Le scellement de sillons des premières et deuxième molaires est un moyen de prévention de la carie par protection mécanique. C'est une technique sûre et peu onéreuse qui a fait la preuve de son efficacité. Le dentiste intervient en amont, sur une molaire dont les sillons profonds sont susceptibles de se carier. Le scellement se réalise avec une résine fluide qui est coulée dans les sillons. Le traitement, indolore, ne nécessite pas d'anesthésie. ▶

Insuffisance veineuse : conseils et accompagnement du patient

L'insuffisance veineuse chronique se développe de manière insidieuse. Elle possède un caractère héréditaire et évolue vers des complications inesthétiques, gênantes et/ou graves, d'où l'importance d'un diagnostic précoce. Les veinotoniques ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des symptômes et de la gêne fonctionnelle, mais aussi sur l'évolution de la pathologie, d'autant plus s'ils sont associés à la contention veineuse, qui reste le traitement de référence de l'insuffisance veineuse.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - contention veineuse ; insuffisance veineuse ; veinotonique

Le retour veineux du sang des extrémités vers le cœur est favorisé par le réseau veineux superficiel et profond. Il est assuré par un gradient de pression entre le bas du corps et le cœur, l'activité musculaire du membre inférieur et un système de valvules qui orientent le flux sanguin. En cas d'insuffisance veineuse, les parois veineuses sont distendues ; elles ont perdu leur tonicité, les valvules étant devenues incontinentes. Il en découle une stase veineuse avec une hyperpression entraînant une distension des veines. Cette hyperpression favorise une hyperperméabilité capillaire générant une rétention d'eau, la formation d'œdème et l'apparition de douleurs. L'insuffisance veineuse est diagnostiquée par l'inspection de la jambe testant la tonicité des veines et recherchant des varices, et par la mesure des flux sanguins des membres inférieurs.

L'insuffisance veineuse

L'insuffisance veineuse est une pathologie fréquente puisque 18 millions de personnes seraient concernées en France. Elle touche principalement les femmes.

Les facteurs favorisants

♦ **Les facteurs favorisants** sont l'exposition à la chaleur, la position assise ou debout prolongée, le port de vêtements trop serrés, le voyage long-courrier en avion et un traitement hormonal.

♦ **Les facteurs intrinsèques** sont des antécédents thromboemboliques veineux familiaux ou personnels, un traumatisme ou une chirurgie récente d'un membre inférieur et/ou une prise de poids, une mobilité réduite, une grossesse, un traitement estroprogestatif, un cancer actif, une insuffisance cardiaque congestive, une obésité sévère, une thrombophilie connue et un âge supérieur à 65 ans.

Les complications

♦ **L'évolution de la maladie** est marquée par différents symptômes dont les plus courants sont le gonflement

des jambes et l'apparition de varicosités ou de varices.

♦ **Les complications** de l'insuffisance veineuse sont :

- la phlébite, une thrombose spontanée ou déclenchée par un traumatisme, notamment un alitement prolongé, risquant de s'étendre au réseau veineux profond, qui est traitée par des anticoagulants ;
- l'ulcère variqueux, localisé dans la région de la malléole et le long des varices superficielles, caractérisé par une perte de substance de la peau induisant des lésions suintantes avec risque de surinfection et des croûtes rebelles à la cicatrisation, qui nécessite des soins locaux au long cours ;
- la dermite ocre, liée à une inflammation des capillaires sous l'effet de la stase veineuse, qui se localise au

Fiches parues et à paraître

Pathologies de la cheville : orthèses

Insuffisance veineuse : conseils et accompagnement du patient

Techniques de compensation : des petites aides techniques au matériel d'hygiène

Valérie BATTU

Pharmacien orthopédiste

72 rue François-Perrin,
87000 Limoges, France

Adresse e-mail :
valerie.battu@gmx.fr
(V. Battu).



Thrombose risquant de s'étendre au réseau veineux profond, la phlébite fait partie des complications possibles de l'insuffisance veineuse.

niveau de la cheville et entraîne, à terme, une accumulation d'hémoglobine et l'apparition de taches brunes ;

- l'eczéma variqueux, qui se manifeste par des plaques rouges parsemées de fines vésicules pouvant démanger ou s'écailler, observé en présence de varices chroniques.

Traitement de l'insuffisance veineuse

Le traitement de l'insuffisance veineuse dépend de la gravité de la maladie [1]. Le médecin peut prescrire une contention veineuse, des veinotoniques, des drainages lymphatiques, traiter la veine défectueuse par sclérothérapie ou encore la retirer par stripping.

La contention veineuse

La contention veineuse est le traitement de prédilection de l'insuffisance veineuse chronique [2-4]. Elle vise à réduire les symptômes et prévenir l'apparition de complications. Elle peut être conseillée à titre préventif chez la femme enceinte, le travailleur exposé et le voyageur faisant de longs trajets en position assise, ou en tant que traitement de fond.

Il s'agit d'un traitement mécanique de la pathologie vasculaire, veineuse et lymphatique appliquant une pression active sur la jambe. Cette dernière est maximale à la cheville et dégressive en montant vers la cuisse, ce qui favorise le retour veineux et une meilleure oxygénation tissulaire, en diminuant la stase, l'œdème et la douleur. La contention veineuse est contre-indiquée dans les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs stades III et IV, les micro-angiopathies diabétiques évoluées, la phlébite septique et l'insuffisance cardiaque décompensée.

Classes et produits utilisés

♦ **Il existe quatre classes de contention** en fonction de la pression en millimètre de mercure (mmHg) appliquée à la cheville :

- classe I (10 à 15 mmHg) ;
- classe II (15 à 20 mmHg) ;
- classe III (20 à 36 mmHg) ;
- classe IV (> 36 mmHg).

♦ **Les indications sont multiples :**

- simples varicosités pour les classes les plus faibles ;
- varices avec ou sans symptômes ;
- prévention de la thrombose ;
- grossesse avec ectasies veineuses ;
- lymphœdème ;
- voyage de plus de quatre heures en position assise ;
- ulcère cicatrisé ;
- syndrome post-thrombotique ;
- thrombose veineuse profonde.

La classe la plus forte est réservée à l'ulcère ouvert, le lymphœdème et les troubles trophiques graves.

♦ **Les produits de contention sont disponibles** sous forme de chaussettes (ou bas jarret), bas-cuisse, collants et hémicollants. Il existe aussi :

- des produits anti-thrombose destinés aux sujets alités et visant à diminuer le risque de thrombose profonde, notamment en période postopératoire ;
- des "collants maternité" dont la culotte est adaptée à la morphologie de la femme enceinte ;
- des bandes de contention légère (classes I et II) à forte (classe III et IV).

Prise de mesures

Dans l'idéal, la prise de mesures s'effectue le matin (pour éviter que les jambes soient enflées) avec un mètre ruban, le patient se tenant de préférence debout, en considérant :

- la circonférence de la cheville à deux travers de doigts au-dessus de la malléole ;
- la circonférence du mollet à l'endroit où il est le plus fort ;
- la hauteur du sol jusqu'à deux travers de doigts sous le pli du genou pour la chaussette (elle ne doit pas comprimer le creux poplité) ;
- la hauteur du sol jusqu'à deux travers de doigts sous le pli fessier pour les bas, et du sol jusqu'à l'entre-jambe pour les collants.

Il convient ensuite de se référer au tableau du fabricant (Sigvaris, Innothéra, Thuasne et Radiante pour les plus connus).

Le sur mesure est parfois nécessaire, notamment quand la circonférence de la cheville est très importante par rapport au reste de la jambe, ou le coup de pied et le pied très enflés. Un même sujet peut avoir une jambe plus insuffisante que l'autre, ce qui doit conduire à lui délivrer une paire adaptée à la jambe droite et une autre adaptée à la jambe gauche.

L'essayage, indispensable, permet de donner les conseils pratiques d'enfilage et d'entretien du produit de contention.

Mise en place et port

La mise en place de la contention s'effectue assis sur un siège rigide, sur des jambes bien sèches et sans crème, les ongles des pieds étant correctement coupés. Le produit s'enfile progressivement, sans trop tirer, en positionnant tout d'abord le talon, puis le haut de la chaussette à deux travers de doigts sous le pli du genou, et ne doit pas se retourner (risque de garrot).

La contention se met en place le matin au lever, après la douche, au moment de l'habillage. En présence d'un lymphœdème, elle doit cependant être enfilée avant le lever.

Il n'est pas nécessaire de la conserver la nuit du fait de la position allongée, d'autant plus si les pieds du lit sont

Encadré 1. Règles hygiénodététiques

- ♦ **Pratiquer une activité physique** : marcher de façon soutenue 30 minutes au moins trois fois par semaine pour favoriser une bonne circulation sanguine ; préférer les escaliers à l'ascenseur ; effectuer des mouvements de pédalage allongé sur le dos avant le coucher ; pratiquer la natation, l'aquagym, le vélo ou le ski de fond.
- ♦ **Éviter les sports qui perturbent la circulation du sang** (ski alpin, équitation, judo...) ou écrasent la voûte plantaire et ses veines (basket-ball, tennis...).
- ♦ **Adopter de bonnes postures** : éviter de croiser les jambes au niveau du genou en position assise ou couchée ; proscrire le piétinement ; surélever les pieds du lit avec une cale d'au moins 10 à 15 centimètres. La station debout prolongée est délétère ainsi que la position assise (pratiquer des flexions de la cheville en surélevant le pied tout en gardant le talon au sol). Le contact complet de la voûte plantaire avec le sol est nécessaire au bon retour veineux, dans le cas où cet appui serait incomplet, une consultation chez un podologue peut être conseillée.
- ♦ **Ne pas exposer les jambes à la chaleur** : éviter les bains trop chauds, le sauna et le hammam ; terminer la douche par un jet d'eau froide de la pointe des pieds aux cuisses ; proscrire l'exposition directe au soleil et l'épilation à la cire chaude.
- ♦ **Porter des vêtements et des chaussures adaptés** : éviter les vêtements trop serrés ou comprimant la taille ou les jambes ; choisir des chaussures confortables avec des talons pas trop hauts.
- ♦ **Veiller à avoir une alimentation équilibrée** : limiter les aliments qui favorisent la congestion des veines (alcool, café, thé, épices, tabac) ; lutter contre le surpoids ; privilégier les fruits, légumes frais et huiles végétales riches en vitamine A, C et E qui tonifient les veines.

surélevés. Le port en saison chaude pose moins de problème qu'auparavant, les produits disponibles sur le marché alliant légèreté, confort, pouvoir détranspirant et esthétique.

Entretien

L'entretien quotidien redonne au produit son niveau de compression initial et prolonge sa durée de vie.

Le lavage se réalise à froid à la main ou en machine à 30 °C avec une lessive sans assouplissant. Quant au séchage, il s'effectue sur un support plat éloigné de toute source de chaleur.

Enfin, la bande auto-fixante des bas doit être dégraissée avec un coton imbibé d'alcool.

Prise en charge

En avril 2015, la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) a informé les caisses régionales et les syndicats des professions concernées que la délivrance d'un maximum de huit paires de bas médicaux par an pour un même patient était tolérée et qu'au-delà, le remboursement était refusé [5]. Le pharmacien, ou l'orthopédiste, doit être en mesure de fournir une prescription et une fiche concernant la prise de mesures du patient avec les conseils donnés (enfilage, entretien, mesures hygiénodététiques...) selon les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) [2,3].

Les veinotoniques

Utilisés par voie orale en cure d'un à trois mois dès l'apparition des premiers symptômes, les veinotoniques combinent plusieurs actions :

- ils restaurent la mécanique du retour veineux et la tonicité des parois ;

- ils favorisent la normalisation de la perméabilité des capillaires ;
- ils améliorent la viscosité sanguine.

Ils sont pour la majorité extraits de plantes : flavonoïdes, diosmine (Cemaflone®, Daflon®) qui s'administrent sous forme de gélules, comprimés, sachets, granules ou solutions buvables. Certains produits sont toutefois de nature synthétique : naftazone (Etioven®), acide flavodique (Intercyton®).

Les traitements locaux (douche, gels, sprays), appliqués de préférence froids pour un effet vasoconstricteur favorisant le retour veineux, renforcent l'action des veinotoniques administrés par voie orale.

L'accompagnement du patient

La délivrance d'une contention veineuse doit nécessairement s'accompagner d'informations et de conseils (encadré 1).

La délivrance

♦ **Certaines notions doivent être expliquées au patient :**

- les maladies veineuses progressent de manière insidieuse, touchent quatre fois plus les femmes que les hommes et s'aggravent avec les variations hormonales ;
- les complications les plus sévères sont les phlébites et l'embolie pulmonaire ;
- les facteurs aggravant l'insuffisance veineuse sont la sédentarité, la station debout prolongée, l'excès de poids, la chaleur, la constipation, mais aussi les défauts d'observance liés à un manque de motivation ou de compréhension de l'intérêt de la contention, ou encore à un inconfort ressenti en raison d'une mauvaise prise de mesures ou mise en place.

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonnes pratiques. Décembre 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7690521.pdf

[2] Haute Autorité de santé (HAS). La compression médicale dans les affections veineuses chroniques et limitées. Décembre 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf

[3] Haute Autorité de santé (HAS). Dispositifs de compression médicale à usage individuel : utilisations en pathologies vasculaires. Révision de la liste des produits et prestations remboursables. Septembre 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/rapport_compression_medical_1276_vf.pdf

[4] Mollard JM, Lance G. Contention/compression élastique. EMC (Elsevier SAS, Paris) Angiologie, 2005.

[5] Assurance maladie. Remboursement de bas et/ou collants de contention. 30 janvier 2017. www.ameli.fr/assures/votre-caisse-aveyron/en-ce-moment/remboursement-de-bas-et-ou-collants-de-contention_aveyron.php



© V. J. P. R. A. P. / Stock.adobe.com

Il convient d'insister sur la variété de textures et de coloris, l'esthétisme et le confort des produits afin d'orienter la patiente vers celui qui correspond à ses attentes.

♦ **Il est nécessaire d'effectuer une démonstration de l'enfilage et du retrait** des chaussettes, bas ou collants et de proposer, si besoin, un dispositif pour la mise en place. Il est important de faire manipuler et essayer les produits.

♦ **Il convient d'insister sur la variété de textures et de coloris, l'esthétisme et le confort des produits**, et d'orienter le patient vers celui qui correspond à ses attentes, en tenant compte :

- de la sensibilité de sa peau (en cas d'intolérance à la bande autofixante, choisir une bande à picot) ;
- de sa position au travail et de ses habitudes.

Chaque matière a ses propres atouts : chaleur (laine), confort (coton, bambou), esthétisme ou propriétés anti-transpirantes.

♦ **Une attention doit être portée à la longueur du produit** : la pression étant maximale au niveau de la cheville, la chaussette peut être indiquée dans la majorité des cas, sauf si une varice importante remonte jusqu'au-dessus du genou ; de même, un bas peut être plus facile à enfiler qu'un collant. Si le choix s'oriente vers le collant, il est important de vérifier qu'il ne comprime pas la taille et préciser à la patiente quelle ne le rabatte pas au niveau de la ceinture.

♦ **Pour favoriser l'observance**, il peut être conseillé de ne porter la contention que le matin dans un premier temps (effet rémanent).

♦ **Pour limiter l'apparition des symptômes**, le port doit être conseillé lors de périodes à risque : grossesse, chaleur, voyage en avion, station debout prolongée. Enfin, l'administration de veinotoniques par voie orale (*per os*, les formes liquides agissent le plus rapidement) et locale apportera un soulagement rapide.

La grossesse

♦ **Le risque thromboembolique veineux est majoré** pendant la grossesse. La femme enceinte est plus exposée à la formation d'un caillot de sang dans une veine profonde, appelée couramment "phlébite". Ce caillot peut se détacher et entraîner une embolie pulmonaire responsable du décès maternel. Ce risque couvre la période du début de grossesse jusqu'à douze semaines après l'accouchement et constitue la deuxième cause de mortalité maternelle directe après les hémorragies.

♦ **La compression médicale doit être portée dès le début de la grossesse et après l'accouchement** [3] et des anticoagulants par voie injectable seront prescrits aux femmes enceintes présentant des risques particuliers : antécédents de phlébite, obésité, césarienne faite en urgence ou consommation de tabac.

♦ **Le rôle du pharmacien est de sensibiliser la patiente**, de l'engager à se faire prescrire une contention veineuse, et de lui donner les conseils concernant l'usage des veinotoniques *per os* et topiques locaux. Il est important de ne pas délivrer de Ginkor® fort à une femme enceinte car ce médicament contient de l'heptaminol qui augmente la pression artérielle.

Les voyages

♦ **Le risque de thrombose veineuse augmente après un long voyage** (plus de quatre heures) en train, en car, en voiture ou en avion. Le port d'une contention est capital chez un voyageur présentant un risque. Un dispositif de classe II, qui agit sur les veines profondes qui représentent 80 % du volume veineux des membres inférieurs, doit alors être conseillé.

♦ **Avant le départ**, il est important de rappeler au patient les symptômes d'une thrombose veineuse : douleur au niveau du mollet associée le plus souvent à un œdème de la cheville pouvant s'étendre à tout le membre inférieur. Il doit également lui être conseillé de :

- boire 1 litre d'eau la veille et le jour du vol (car la déshydratation est responsable d'hypercoagulabilité) ;
- privilégier le port de vêtements larges ;
- marcher ou effectuer des mouvements de chevilles pendant au moins cinq minutes toutes les trois heures pendant le voyage ;
- porter une contention médicale s'il a tendance à présenter un œdème au cours d'une station assise prolongée ;
- faire une cure préventive de veinotonique un mois avant le départ. ▶

What is venous insufficiency?

Venous insufficiency (VI) is a swelling condition of the leg. The leg feels heavy and/or painful, especially when it has been hot for some time. Pain management

relies mainly on venous compression, sometimes associated with phlebotonic drugs.

Gérard FOUCHER^{a,*}

Professeur agrégé d'anglais

François PILLON^b

Pharmacologue

^a10 rue Sambin, 21000 Dijon, France

^b17 boulevard de Broesses, 21000 Dijon, France

What are the symptoms?

♦ Major symptoms:

- heavy painful legs, pain-free edema, parasthesia (numbness and/or tingling sensations), muscle cramps;
- varicose veins;
- trophic cutaneous disorders ranging from ochre dermatitis to venous ulcer.

♦ **Additional examinations to be carried out:** a venous Doppler ultrasound may help show what causes back-flow, how wide the veins are inside, if there is thrombosis.

♦ Risk factors:

- ageing;
- being overweight;
- hormonal factors, linked with oral contraceptives, pregnancy, menopause treated with Hormone replacement therapy/HRT;
- female sex;
- heredity;
- inadequate lifestyles: professions that require standing or sitting for a long time, poor body position, like keeping one leg crossed over the other while sitting, wearing clothes that are too tight, being constipated, going in for sports like tennis or squash, weight-lifting.

What treatments are available?

♦ Hygiene and diet rules:

- keep away from sedentary lifestyles, take steady non-traumatic physical exercise, like walking, cycling, swimming in cold water, cross-country skiing;
- when having a rest, take up a body position favouring venous drainage (keeping legs elevated, so that toes are level with eyes), three times daily for one full hour, and raise bed foot end for night sleep;
- carry out manual lymphatic drainage, massaging each leg from foot all the way up to top upper leg, while ensuring additional pressure at ankle and foot sole levels;
- reduce possible weight excess;
- have at least 1 litre of water a day, and go for a balanced diet, high in fiber;
- drop spices and spicy foods, coffee and tea;
- reduce alcohol consumption and cut down on cigarettes;
- have on roomy clothes, comfortable shoes, without heels that are low or too high;
- avoid standing about and/or walking short distances many times over;

- avoid heat sources from underfloor heating, sunshine, hot baths, sauna baths, hammams, steam rooms;
- have a jet of cold water from the heel all the way up each leg to finish off shower.

♦ Medical treatment:

- management of chronic venous insufficiency is based on venous compression to be possibly coupled with veinotonic drugs;
 - venous compression from an elastic brace/ankle support (sock, stocking, tights), taking full effect when patient is at rest or at work, helps reduce venous pressure, and improve functional and clinical signs;
 - veinotonic treatments, include dealing with related symptoms in addition to hygiene and dietary rules, and physical venous compression;
 - sclerotherapy, a procedure to obliterate the varicose veins by injecting a sclerosing solution into them.
- If the varicose veins are too many in number, if they are unsightly, if they are painful, it may be necessary to turn to surgery.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

gerard.foucher@u-bourgogne.fr
(G. Foucher).

Patient's follow-up

- ◆ **Make it clear that** managing chronic venous insufficiency is mainly based on venous compression.
- ◆ **Tailor compression** to patient's measurements.
- ◆ **Specify what rules to follow** if venous compression is in order.
- ◆ **Remind patient to stick to a healthy lifestyle, the rules of are easy to follow** so as to lessen pain.
- ◆ **Advise applying veinotonic treatments** to complement venous compression.

What's bringing you along?

- Audrey is a 47 year old female patient, presenting with legs that feel heavy, at the end of the day.
- ◆ **Audrey:** Hello. I've come to get some drug to relieve my leg pain. I get compression already but it's unbearable with the heat.
 - ◆ **Pharmacist:** Is the pain less when you get evening rest from work, or with anything cold?
 - ◆ **A.:** Yes, it's less when I have a rest or there's something cool around.
 - ◆ **Pharm.:** Do you walk plenty short distances in the day time?
 - ◆ **A.:** Yes. All time. I can't quit. I'm a barmaid.
 - ◆ **Pharm.:** I'll give you troxeturine in sachets. You'll have that as follows: one sachet in the morning and one, in the evening. Keep walking as much as you can to help with vein return. Raise the foot end of your bed. Have a leg shower of cold water when you're back from work, in the evening.

Keywords and reading aid

- Ageing:** l'âge.
- All the way up to top upper leg:** en remontant toute la hauteur de la jambe.
- An elastic brace/ankle support:** orthèse élastique/ de la cheville.
- Carry out manual lymphatic drainage:** faire exécuter un drainage lymphatique.
- Clothes that are too tight:** vêtements trop ajustés.
- Cross-country skiing:** ski de fond.
- Cut down on cigarettes:** fumer moins.
- Drop spices:** plus d'épices.
- Foot sole:** plante des pieds.
- Go for a balanced diet:** adopter un régime équilibré.
- Going in for sports:** pratique de sports.
- Have on roomy clothes:** porter des vêtements amples.
- How wide the veins are inside:** diamètre intérieur des veines.
- I can't quit:** je ne peux pas m'arrêter.
- If venous compression is in order:** en cas de compression nécessaire.
- Inadequate lifestyles:** mode de vie en cause.
- It's unbearable with the heat:** c'est insupportable avec cette chaleur.
- Keep away from:** éviter.
- Level with eyes:** à la hauteur des yeux.
- Make it clear that:** bien indiquer que.
- Numbness/tingling sensations:** engourdissement/ fourmillement.
- Pain-free edema:** œdème indolore.
- Paraesthesia:** parasthésies.
- Physical venous compression:** moyens physiques de compression.
- Raise bed foot end:** surélever le pied du lit.
- Rules to follow:** règles à suivre.
- Sock, stocking, thighs:** chaussettes, bas, collants.
- Standing about:** position debout inchangée.
- Steady physical exercise:** activité physique régulière.
- Swelling condition of the leg:** gonflement de la jambe.
- Tailor compression:** adapter la compression.
- The leg feels heavy:** sensation de lourdeur de la jambe.
- The rules of are easy to follow:** dont les règles sont faciles à suivre.
- They are unsightly:** elles sont disgracieuses.
- To finish off shower:** pour terminer la douche.
- To help with venous return:** faciliter le retour veineux.
- To stick to a healthy lifestyle:** conserver un mode de vie sain.
- Trophic cutaneous disorders:** troubles trophiques cutanés.
- Underfloor heating:** chauffage par le sol.
- Veino-tonic treatments:** traitements veinotoniques.
- Venous compression:** compression veineuse.
- Venous insufficiency:** insuffisance veineuse.
- Walk plenty short distances:** faire plein de petits trajets.
- Weigth-lifting:** haltérophilie.
- What causes back-flow:** causes du reflux.
- While sitting:** en position assise.
- You get evening rest from work:** vous vous reposez après le travail, le soir.

Diclosure of interest
The authors declare that they
have no competing interest.

Évaluez-vous !

Ce QCM vous permet de vérifier les connaissances acquises à la lecture du numéro d'*Actualités pharmaceutiques*.

Sébastien FAURE

Professeur des Universités

UFR santé,
Département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

1. Concernant l'ordonnance commentée, la(les)quelle(s) des propositions suivantes est (sont) exacte(s) ?

- A** ☐ Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé ayant une double activité antifongique et antibactérienne
- B** ☐ L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle ne sont pas compromis, même si les instructions d'utilisation de Nuvaring® ne sont pas respectées
- C** ☐ Le traitement sous éconazole doit être interrompu pendant les règles
- D** ☐ Hydralin Gyn® est un gel lavant intime à pH acide utilisé pour lutter contre l'excès d'alcalinité favorable au développement de *Candida albicans*
- E** ☐ Le port de tampon hygiénique pendant les règles est conseillé en cas de mycose

2. Quelles sont les bonnes affirmations à propos de la tuberculose ?

- A** ☐ C'est une maladie infectieuse virale
- B** ☐ C'est une maladie infectieuse bactérienne
- C** ☐ Elle peut être contractée au contact d'un patient malade
- D** ☐ Le poumon est le principal organe atteint
- E** ☐ Le bacille tuberculeux n'est pas présent dans l'environnement naturel

3. À l'échelle mondiale, la tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente chez les personnes atteintes du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

- A** ☐ Vrai
- B** ☐ Faux

4. Quelles sont les bonnes affirmations à propos du BCG ?

- A** ☐ Le BCG est le vaccin le plus ancien
- B** ☐ Le vaccin BCG dérive de la souche initiale *Mycobacterium bovis* de Calmette et Guérin
- C** ☐ La revaccination par le BCG, en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004
- D** ☐ Une seule dose de vaccin suffit, pas besoin de rappel, ni de contrôle
- E** ☐ Le vaccin BCG contre la tuberculose doit être administré uniquement par voie orale

5. Un traitement antituberculeux a pour objectif de guérir les patients atteints de tuberculose-maladie et d'éviter les rechutes.

- A** ☐ Vrai
- B** ☐ Faux

6. Le traitement standard de la tuberculose-maladie repose sur l'administration conjointe, pendant deux mois, de quatre antibiotiques majeurs.

Quels sont-ils ?

- A** ☐ La rifampicine
- B** ☐ L'isoniazide
- C** ☐ L'éthambutol
- D** ☐ Le pyrazinamide
- E** ☐ Le sulfaméthoxazole

7. Éliminée essentiellement par voie biliaire, la rifampicine de couleur bleue est responsable de la coloration de toutes les sécrétions (urines, matières fécales, salive, larmes, sueur).

- A** ☐ Vrai
- B** ☐ Faux

8. Quelles sont les bonnes affirmations concernant l'isoniazide ?

- A** ☐ L'isoniazide est à l'origine d'effets indésirables hématologiques
- B** ☐ L'isoniazide est hépatotoxique
- C** ☐ Des troubles neurologiques peuvent survenir
- D** ☐ L'isoniazide est inducteur des cytochromes P450
- E** ☐ L'isoniazide peut générer des troubles cutanés

9. L'éthambutol peut engendrer des effets indésirables au niveau oculaire.

- A** ☐ Vrai
- B** ☐ Faux

10. Quelles sont les bonnes affirmations à propos du traitement de la tuberculose ?

- A** ☐ En pratique, le traitement standardisé comprend deux phases
- B** ☐ Une administration quotidienne des antituberculeux est nécessaire
- C** ☐ La prise des antituberculeux se fait le soir, au coucher
- D** ☐ En cas d'insuffisance hépatique, le pyrazinamide est contre-indiqué
- E** ☐ Une parfaite observation du traitement est indispensable à sa réussite

11. Sur quels éléments l'efficacité du traitement antituberculeux est-elle jugée ?

- A** ☐ La baisse de la température corporelle
- B** ☐ La reprise du poids
- C** ☐ La diminution de la toux
- D** ☐ La négativation des cultures bactériologiques
- E** ☐ La normalisation des anomalies radiologiques

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

12. Quelles sont les zones pouvant être atteintes par la rosacée ?

- A** ☐ Le nez
B ☐ L'œil
C ☐ Le cou
D ☐ Le menton
E ☐ La bouche

13. Le rhinophyma est une forme de rosacée qui touche majoritairement les hommes.

- A** ☐ Vrai
B ☐ Faux

14. Quelle est la chronologie de la grippe ?

- A** ☐ Les symptômes durent en moyenne 10 à 15 jours
B ☐ La toux persiste un mois
C ☐ La fièvre dure trois semaines
D ☐ Le "V" grippal est observé
E ☐ L'asthénie peut durer quelques jours à plusieurs semaines

15. Le virus de la grippe se transmet par voie aérienne d'un individu à un autre.

- A** ☐ Vrai
B ☐ Faux

16. Parmi ces médicaments et dispositifs de perfusion à domicile, le(s)quel(s) est (sont) inclus dans les forfaits PERFADOM ?

- A** ☐ Les sérums
B ☐ Les sets de pose ou d'entretien d'un cathéter

- C** ☐ Les pieds à sérum
D ☐ Les antibiotiques injectables

17. MT'dents est un rendez-vous bucco-dentaire chez un chirurgien-dentiste.

- A** ☐ Vrai
B ☐ Faux

18. Quelles sont les bonnes affirmations concernant les caries dentaires ?

- A** ☐ La maladie carieuse est une maladie infectieuse transmissible
B ☐ La maladie carieuse est multifactorielle
C ☐ La présence de bactéries dans la cavité buccale est l'un des facteurs primordiaux de formation des caries
D ☐ L'utilisation des fluorures topiques a un rôle majeur dans la prévention de la carie
E ☐ La mesure la plus efficace de prévention des lésions carieuses repose sur un brossage des dents au minimum trois fois par semaine

19. L'insuffisance veineuse est une pathologie répandue (18 millions de personnes en France), touchant principalement les hommes.

- A** ☐ Vrai
B ☐ Faux

20. La contention veineuse est le traitement de prédilection de l'insuffisance veineuse chronique.

- A** ☐ Vrai
B ☐ Faux

Réponses au QCM du n° 567

1A, B, D. Colchimax® contient une molécule faisant partie de la liste des médicaments dopants, l'opium. La colchicine provoque des diarrhées. Les ris de veau comptent parmi les aliments les plus riches en acide urique. Le tiémonium contenu dans Colchimax® est associé pour contrecarrer l'accélération du transit intestinal due à la colchicine. La colchicine a un indice thérapeutique très faible (elle est toxique à partir de 10 mg et mortelle à partir de la dose moyenne de 40 mg, soit deux boîtes de Colchimax® entières).

2B. Les populations caucasiennes sont moins concernées par le lupus érythémateux disséminé (LED) que les populations hispanique et africaine.

3B, C, D. Les critères de classification du LED sont la présence d'anticorps antiphospholipides, une photosensibilité et un rash malaire. Les anticorps anti-CCP sont spécifiques de la polyarthrite

rhumatoïde. Par ailleurs, dans le LED, il est rare de retrouver une baisse de toutes les populations cellulaires sanguines. Le plus souvent, une leucopénie ou une thrombopénie sont observées.

4A, D, E. Les symptômes retrouvés dans plus de 30 % des cas lors du diagnostic de LED sont une polyarthrite, une thrombopénie et une photosensibilité.

5B, D. Les lésions de lupus érythémateux cutané aigu se définissent par l'épargne des sillons nasogéniens. Elles sont le plus souvent symétriques. Cette atteinte ne laisse, en général, aucune cicatrice. Les squames sont retrouvées dans une lésion cutanée de lupus érythémateux discoïde. Une lésion à bords nets, comme tracés au compas, caractérise un lupus érythémateux tumidus.

6A. Contrairement à d'autres lésions lupiques, celles du lupus érythémateux discoïde laissent des cicatrices définitives et inesthétiques.

7A, C, E. Un livedo racémeux, des hémorragies en flammèches et un syndrome de Raynaud font partie des lésions cutanées non spécifiques du LED contrairement au lupus engelure qui est une lésion cutanée spécifique. Il n'est pas observé de kératose dans le LED.

8B, C, E. Les médicaments recommandés par la Haute Autorité de santé (HAS) dans le traitement des lésions cutanées du LED sont Plaquenil®, Novatrex® et Thalidomide®. Enbrel® ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et n'a pas fait preuve d'une quelconque efficacité dans cette affection. Enfin, Benlysta® est le seul anticorps monoclonal à avoir une AMM dans le LED mais il n'est pas recommandé par la HAS.

9B. L'hydroxychloroquine est la molécule de référence pour traiter les lésions cutanées du LED.

10A, D, E. Les vaccins contre la rubéole, les oreillons, la rougeole, la fièvre jaune et

la tuberculose (BCG) sont des vaccins vivants atténués totalement contre-indiqués chez des personnes immunodéprimées.

11A. Le tabac réduit l'efficacité des antipaludéens de synthèse. Il est donc recommandé d'encourager les patients à arrêter de fumer.

12A. Cerazette® est un contraceptif oral microprogestatif. Optidril® est un contraceptif oral estroprogestatif (COEP) de deuxième génération, Triella®, un COEP de première génération et Luteran®, une pilule macroprogestative.

13B. Ne pas voir eu d'enfant ne contre-indique pas la pose d'un dispositif intra-utérin (DIU). En revanche, le praticien peut prescrire un DIU adapté aux nullipares ("short").

14B. Après une greffe pulmonaire, la stratégie thérapeutique repose sur l'association de plusieurs immuno-suppresseurs, permettant de bloquer le système immunitaire à différents niveaux et de diminuer la toxicité spécifique de

chaque molécule, et la prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse ciblant les infections les plus fréquentes.

15A, B, D. Les classes thérapeutiques le plus souvent incriminées dans les intolérances médicamenteuses des patients atteints de mastocytoses sont les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine et les opiacés.

16A, C, D. Il existe une relation entre les parodontites chroniques, l'athérosclérose carotidienne et les affections vasculaires, dont l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

17A. De nombreux arguments montrent que les maladies parodontales pourraient jouer un rôle essentiel dans l'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde et que le traitement des parodontites réduit la sévérité de cette dernière.

18A, B, C, D, E. L'huile essentielle d'Hélichryse est avant tout connue et employée pour ses propriétés anti-ecchymotiques et, à ce titre, est qualifiée d'"arnica aromatique".

19B. Comme l'autorise la réglementation européenne, certains produits porteurs du logo "épi de blé barré dans un cercle" peuvent contenir de l'amidon de blé, à condition que le seuil de gluten résiduel retrouvé sur le produit fini soit inférieur à 20 mg/kg.

20B. La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de spécialités pharmaceutiques.